

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 60019767
 PUBLICATION DATE : 31-01-85

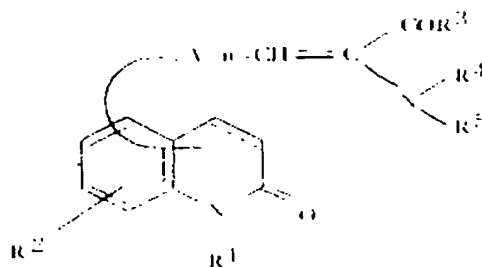
APPLICATION DATE : 11-07-83
 APPLICATION NUMBER : 58126498

APPLICANT : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD;

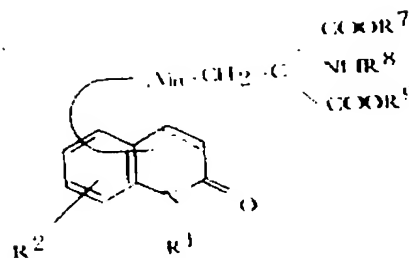
INVENTOR : NAKAGAWA KAZUYUKI;

INT.CL. : C07D215/22 A61K 31/47 C07D215/02
 C07D215/26

TITLE : CARBOSTYRYL DERIVATIVE



I



II

ABSTRACT : NEW MATERIAL: The compound of formula I (R^1 is H, alkyl, alkenyl, alkynyl, etc.; R^2 is H, halogen, OH, benzoyloxy, etc.; R^3 is OH, NH_2 , cycloalkylalkylamino, alkoxy, etc.; R^4 is H, phenylsulfonyl, alkyl, etc.; R^5 is H or phenylsulfonyl; A is alkylene; n is 0 or 1; the dotted line is single or double bond) and its salt.

EXAMPLE: 2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2-quinolon-3-yl)propionic acid.

USE: It has antiulcer activity and is useful as a remedy for the ulcer of the digestive system. It has remarkable preventive and remedying effect especially to chronic ulcer.

PREPARATION: A compound of formula I wherein R^3 is OH and R^4 and R^5 are H is produced e.g. by hydrolyzing the compound of formula II (R^7 and R^9 are alkyl; R^8 is alkanoyl) at 70~100°C in the presence of a proper hydrolysis catalyst. The product can be converted to another compound of formula I by acylation or esterification.

This Page Blank (uspto)

⑫ 公開特許公報 (A)

昭60—19767

⑤ Int. Cl.⁴
C 07 D 215/22
A 61 K 31/47
C 07 D 215/02
215/26

識別記号
A C L

庁内整理番号
6737—4C
6737—4C
6737—4C

④ 公開 昭和60年(1985)1月31日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 78頁)

⑤ カルボスチリル誘導体

山開拓143

① 特 願 昭58—126498

⑦ 発 明 者 中川量之

② 出 願 昭58(1983)7月11日

徳島市川内町大松774

⑦ 発 明 者 内多稔

⑧ 出 願 人 大塚製薬株式会社

小松島市大林町字本村11

東京都千代田区神田司町2丁目
9番地

⑦ 発 明 者 小松真

④ 代 理 人 弁理士 青山葆

外1名

徳島県板野郡松茂町笹木野字八

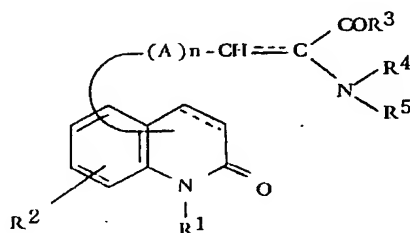
明 細 書

1. 発明の名称

カルボスチリル誘導体

2. 特許請求の範囲

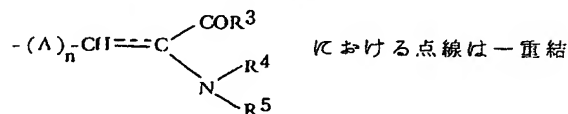
(1) 一般式



〔式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基またはフェニル低級アルキル基； R^2 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、非置換またはハロゲン置換ベンゾイルオキシ基、低級アルキル基または低級アルコキシ基； R^3 は水酸基、アミノ基、シクロアルキル低級アルキルアミノ基（該シクロアルキル環はカルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基で置換し

ていてもよい）、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、ベンゾイル低級アルコキシ基または低級アルカノイルオキシ低級アルコキシ基； R^4 は水素原子、置換基として低級アルキル基またはハロゲン原子を有することのあるフェニルスルホニル基、低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基または基-COR⁶（ R^6 は置換基としてアミノ基またはフェニル低級アルコキシカルボニルアミノ基を有することのある低級アルキル基、置換基としてアミノ低級アルキル基またはフェニル低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基を有することのあるシクロアルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基およびアミノ基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、または窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ま

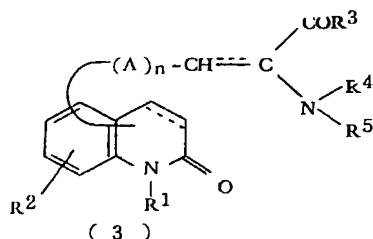
たは2個有する5員または6員の不飽和複素環基で該複素環は低級アルキル基で置換されていてもよい)； R^5 は水素原子または置換基として低級アルキル基またはハロゲン原子を有することのあるフェニルスルホニル基； A は低級アルキレン基； n は0または1を示し、置換基の式



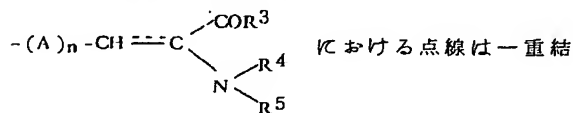
合または二重結合であることを意味し、かつこの置換基の置換位置はカルボスチリル骨核の3, 4, 5, 6, 7または8位のいずれかである。またカルボスチリル骨核の3位と4位間の結合は一重結合または二重結合を示す]

で示されるカルボスチリル誘導体およびその塩。

(2)一般式



アミノ低級アルキル基を有することのあるシクロアルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基およびアミノ基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、または窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1または2個有する5員または6員の不飽和複素環基で該複素環は低級アルキル基で置換されていてもよい)； R^5 は水素原子または置換基として低級アルキル基またはハロゲン原子を有することのあるフェニルスルホニル基； A は低級アルキレン基； n は0または1を示し、置換基の式



合または二重結合であることを意味し、かつこの置換基の置換位置はカルボスチリル骨核の3, 4, 5, 6, 7または8位のいずれかである。またカルボス

(5)

〔式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基またはフェニル低級アルキル基； R^2 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、非置換またはハロゲン置換ベンゾイルオキシ基、低級アルキル基または低級アルコキシ基； R^3 は水酸基、アミノ基、シクロアルキル低級アルキルアミノ基(該シクロアルキル環はカルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、ベンゾイル低級アルコキシ基または低級アルカノイルオキシ低級アルコキシ基； R^4 は水素原子、置換基として低級アルキル基またはハロゲン原子を有することのあるフェニルスルホニル基、低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基または基 $-COR^6$ (R^6 は置換基としてアミノ基またはフェニル低級アルコキシカルボニルアミノ基を有することのある低級アルキル基、置換基としてアミノ低級アルキル基またはフェニル低級アルコキシカルボニル

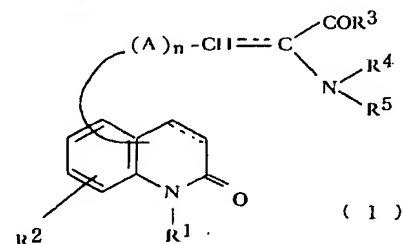
(4)

チリル骨核の3位と4位間の結合は一重結合または二重結合を示す]

で示されるカルボスチリル誘導体およびその塩を活性成分として含有することを特徴とする抗潰瘍剤。

3.発明の詳細な説明

本発明は、新規なカルボスチリル誘導体、さらに詳しくは、一般式



〔式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基またはフェニル低級アルキル基； R^2 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、非置換またはハロゲン置換ベンゾイルオキシ基、低級アルキル基または低級アルコキシ基；

(6)

R³は水酸基、アミノ基、シクロアルキル低級アルキルアミノ基(該シクロアルキル環はカルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基で置換していてもよい)、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、ベンゾイル低級アルコキシ基または低級アルカノイルオキシ低級アルコキシ基; R⁴は水素原子、置換基として低級アルキル基またはハロゲン原子を有することのあるフェニルスルホニル基、低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基または基-COR⁶(R⁶は置換基としてアミノ基またはフェニル低級アルコキシカルボニルアミノ基を有することのある低級アルキル基、置換基としてアミノ低級アルキル基またはフェニル低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基を有することのあるシクロアルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基およびアミノ基から選ばれる基の1~3個を有することのあるフェニル基、フェニル環上に

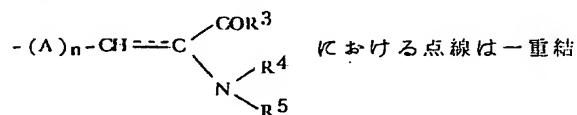
(7)

潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化器系の潰瘍の治療剤として有用である。本発明の化合物は、とくに、実験酢酸潰瘍や焼灼潰瘍などの慢性潰瘍病態に対して顕著な予防および治療効果を有する点に特徴があり、しかも毒性および副作用が弱く、慢性潰瘍に対して有効な薬剤である。本発明の化合物はまた、内因性プロスタグランジンE₂量を増加させる作用を有し、プロスタグランジンE₂に由来する薬効、例えば、潰瘍の予防および治療薬などとして有用である。

本明細書において、低級アルキルとしては炭素数1~6個の直鎖または分枝鎖アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、低級アルケニルとしては炭素数2~6個の直鎖または分枝鎖アルケニル、例えばビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチルアリル、2-ペンテニル、2-ヘキセニルなど、さらに低級アルキニルとしては炭素数2~6個の直鎖または分枝鎖アルキニル、例えばエチニル、

(9)

置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、または窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1または2個有する5員または6員の不飽和複素環基で該複素環は低級アルキル基で置換されていてもよい); R⁵は水素原子または置換基として低級アルキル基またはハロゲン原子を有することのあるフェニルスルホニル基; Aは低級アルキレン基; nは0または1を示し、置換基の式



合または二重結合であることを意味し、かつこの置換基の置換位置はカルボスチリル骨核の3,4,5,6,7または8位のいずれかである。またカルボスチリル骨核の3位と4位間の結合は一重結合または二重結合を示す]

で示されるカルボスチリル誘導体およびその塩に関する。

本発明の化合物は抗潰瘍作用を有し、例えば胃

(8)

2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、2-ヘキシニルなどが挙げられる。

低級アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどの炭素数1~6個の直鎖または分枝鎖アルキレン基が挙げられる。

フェニル低級アルキルとしては、そのアルキル部分が炭素数1~6個の直鎖または分枝鎖アルキルであるフェニルアルキル、例えばベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1,1-ジメチル-2-フェニルエチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-メチル-3-フェニルプロピルなどが挙げられ、シクロアルキルとしては炭素数3~8個のシクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペン

(10)

チル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

低級アルコキシとしては炭素数1～6個の直鎖または分枝鎖アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられ、ハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

フェニル低級アルコキシカルボニルアミノ基としては、アルコキシ部分が炭素数1～6個の直鎖または分枝鎖アルコキシであるフェニルアルコキシカルボニルアミノであつて、例えばベンジルオキシカルボニルアミノ、2-フェニルエトキシカルボニルアミノ、1-フェニルエトキシカルボニルアミノ、3-フェニルプロポキシカルボニルアミノ、4-フェニルブトキシカルボニルアミノ、1,1-ジメチル-2-フェニルエトキシカルボニルアミノ、5-フェニルペンチルオキシカルボニルアミノ、6-フェニルヘキシルオキシカルボニルアミノ、2-メチル-3-フェニルプロポキシ

(11)

エトキシカルボニルアミノ)エチル、3-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)プロピル、2-(3-フェニルプロポキシカルボニルアミノ)エチル、4-(4-フェニルブトキシカルボニルアミノ)ブチル、2-(5-フェニルペンチルオキシカルボニルアミノ)エチル、2-(6-フェニルヘキシルオキシカルボニルアミノ)エチル、1,1-ジメチル-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル、(1,1-ジメチル-2-フェニルエトキシカルボニルアミノ)メチルなどのアミノ基またはアルコキシ部分の炭素数が1～6個のフェニルアルコキシカルボニルアミノ基を有する炭素数1～6個のアルキル基が挙げられる。

フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、水酸基、ニトロおよびアミノから選ばれる基を1～3個有することのあるフェニルとしては、例えばフェニル、2-、3-または4-クロロフェニル、2-、3-または4-フルオロフェニル、2-、3-または4-ブロモフェニル、2-、3-または4-ヨード

(13)

カルボニルアミノなどが例示される。しかし、アミノ基またはフェニル低級アルコキシカルボニルアミノ基を有していることのある低級アルキルとしては、置換基のない場合は前記のごとき低級アルキルが挙げられ、置換基を有する場合は、例えばアミノメチル、2-アミノエチル、2-または3-アミノプロピル、1-メチル-2-アミノエチル、2-、3-または4-アミノブチル、1,1-ジメチル-2-アミノブチル、2-または3-アミノペンチル、4-アミノヘキシル、ベンジルオキシカルボニルアミノメチル、2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル、2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピル、3-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピル、4-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル、3-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル、5-ベンジルオキシカルボニルアミノペンチル、6-ベンジルオキシカルボニルアミノヘキシル、2-フェニルエトキシカルボニルアミノメチル、1-フェニルエトキシカルボニルアミノメチル、2-(2-フェニル

(12)

フェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジブロモフェニル、2-、3-または4-メチルフェニル、2-、3-または4-エチルフェニル、4-プロピルフェニル、3-イソプロピルフェニル、2-ブチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、3-ペンチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、2-、3-または4-メトキシフェニル、2-、3-または4-エトキシフェニル、3-プロポキシフェニル、4-イソプロポキシフェニル、3-ブトキシフェニル、2-ペンチルオキシフェニル、4-tert-ブトキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,4-ジエトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2-、3-または4-ニトロフェニル、2,4-ジニトロフェニル、2-、3-または4-アミノフェニル、2,4-ジアミノフェニル、3-メチル-4-クロロフェニル、2-クロロ-6-メチルフェ

(14)

ニル、2-メトキシ-3-クロロフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、3,4,5-トリメチルフェニル、3,4,5-トリクロロフェニル、2-、3-または4-ヒドロキシフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、2,6-ジヒドロキシフェニルなどのフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、炭素数1~6個のアルキル基、炭素数1~6個のアルコキシ基、水酸基、ニトロ基およびアミノ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基が挙げられる。

フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基としては、置換基のない場合は前記のフェニル低級アルキル基が挙げられ、置換基のある場合は、例えば2-、3-または4-クロロベンジル、2-、3-または4-フルオロベンジル、2-、3-または4-ブロモベンジル、2-、3-または4-ヨードベンジル、3,5-ジクロロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、3,4-ジクロロベンジル、3,4-ジフルオロベンジル、3,5-ジブロモベンジル、3,4,5-ト

(15)

クロアルキル基としては、置換基のない場合は前記のごときシクロアルキル基が挙げられ、置換基を有する場合は、例えば2-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルシクロプロピル、3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)シクロブチル、3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピル)シクロペンチル、3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)シクロヘキシル、4-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)シクロヘキシル、2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノペンチル)シクロヘキシル、3-(6-ベンジルオキシカルボニルアミノヘキシル)シクロヘプチル、4-(6-ベンジルオキシカルボニルアミノヘキシル)シクロヘプチル、5-(2-フェニルエトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘプチル、4-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノメチル)シクロオクチル、2-[2-(2-フェニルエトキシカルボニルアミノ)エチル]シクロオクチル、2-[3-(1-フェニルエトキシカルボニルアミノ)プロ

(17)

ピリル]シクロプロピル、3-[2-(3-フェニルプロポキシカルボニルアミノ)エチル]シクロブチル、3-[4-(4-フェニルブトキシカルボニルアミノ)ブチル]シクロペンチル、4-[2-(5-フェニルペンチルオキシカルボニルアミノ)エチル]ヘキシル、2-[2-(6-フェニルヘキシルオキシカルボニルアミノ)エチル]シクロヘキシル、3-[1,1-ジメチル-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル]シクロヘキシル、4-[1,1-ジメチル-2-フェニルエトキシカルボニルアミノ]シクロヘキシル、2-ベンジルオキシカルボニルメチルシクロオクチル、4-ベンジルオキシカルボニルメチルシクロヘキシル、3-アミノメチルシクロプロピル、3-(2-アミノエチル)シクロブチル、4-(1-アミノエチル)シクロペンチル、2-(3-アミノプロピル)シクロヘキシル、3-(4-アミノブチル)シクロヘキシル、4-アミノメチルシクロヘキシル、3-(5-アミノペンチル)シクロヘプチル、3-(6-アミノヘキシル)シク

ロアルキル環上に置換基としてフェニル低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基またはアミノ低級アルキル基を有することのあるシ

(16)

クロアルキル環上に置換基としてフェニル低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基またはアミノ低級アルキル基を有することのあるシ

(18)

ロオクチル基等の前記したアミノ基またはフェニル低級アルコキシカルボニルアミノ基を有する低級アルキルが炭素数3～8のシクロアルキル環上に置換した置換アルキル基が挙げられる。

低級アルコキシカルボニル基としてはアルコキシ部分が炭素数1～6個の直鎖または分枝鎖のアルコキシカルボニル、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、1er1-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなどが挙げられる。

アミノ低級アルキル基としては、そのアルキル部分が炭素数1～6個の直鎖または分枝鎖アルキルであるアミノアルキル、例えばアミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、1,1-ジメチル-2-アミノエチル、5-アミノペンチル、6-アミノヘキシル、2-メチル-3-アミノプロピルなどが挙げられる。

(19)

オキサゾリル、4-ブチルオキサゾリル、イソオキサゾリル、4H-1,4-オキサジニル、1-モルホリニル、3-ヘキシルモルホリニル、チアゾリル、4-メチルチアゾリル、2-エチルチアゾリル、5-プロピルチアゾリル、イソチアゾリル、3-メチルイソチアゾリル、4H-1,4-チアジニル、2-エチル-4H-1,4-チアジニル、フリル、3-メチルフリル、2-エチルフリル、テトラヒドロフリル、2-メチルテトラヒドロフリル、2H-ピラン-2-イル、2H-ピラン-4-イル、4H-ピラン-4-イル、4H-ピラン-3-イル、テトラヒドロチエニル、2-ブチルテトラヒドロチエニル、チアニル、4-メチルチアニル、1,4-ジチアン-2-イルなどが挙げられる。

置換基としてシクロアルキル低級アルキル基(該シクロアルキル基には、置換基としてカルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基が置換していてもよい)が置換していてもよいアミノ基としては、アルキル部分が炭素数1～6個の直鎖ま

(21)

窒素原子、酸素原子および硫黄原子より選ばれたヘテロ原子を1または2個有する5員または6員の低級アルキル基が置換していることのある飽和または不飽和の複素環基としては、ピリジル、2-メチルピリジル、3-エチルピリジル、4-ブチルピリジル、チエニル、2-メチルチエニル、3-プロピルチエニル、ピリミジニル、2-ペンチルピリミジニル、テトラヒドロピラニル、2-ヘキシルテトラヒドロピラニル、ピロリル、3-メチルピロリル、ピロリジニル、3-エチルピロリジニル、ジヒドロピリジル、4-プロピルジヒドロピリジル、1-ピペリジニル、4-ブチル-1-ピペリジニル、1-ピラジニル、4-ペンチル-1-ピラジニル、ピラゾリル、3-メチルピラゾリル、4-エチルピラゾリル、イミダゾリル、2-プロピルイミダゾリル、4-ペンチルイミダゾリル、イミダゾリジニル、4-ヘキシルイミダゾリジニル、ピリダジニル、4-メチルピリダジニル、ピラジニル、2-エチルピラジニル、1-ピペラジル、4-プロピル-1-ピペラジル、

(20)

たは分枝鎖アルキルであつて、シクロアルキル部分が炭素数3～8個のシクロアルキル(該シクロアルキル環上には置換基としてカルボキシルまたはアルコキシル部分が炭素数1～6個のアルコキシカルボニル基が置換してもよい)であつて、例えば、アミノ、シクロプロピルメチルアミノ、2-シクロブチルエチルアミノ、1-シクロペンチルエチルアミノ、3-シクロヘキシルプロピルアミノ、4-シクロヘブチルブチルアミノ、5-シクロオクチルペンチルアミノ、6-シクロヘキシルヘキシルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ、2-メチル-3-シクロヘキシルプロピルアミノ、(2-カルボキシシクロプロピル)メチルアミノ、2-(3-カルボキシシクロブチル)エチルアミノ、1-(3-カルボキシシクロペンチル)エチルアミノ、3-(2-カルボキシシクロペンチル)プロピルアミノ、4-(3-カルボキシシクロヘキシル)ブチルアミノ、5-(4-カルボキシシクロヘキシル)ペンチルアミノ、6-(2-カルボキシシクロヘキシル)ヘキシルアミノ、

(22)

(3-カルボキシシクロヘプチル)メチルアミノ、2-(4-カルボキシシクロヘプチル)エチルアミノ、1-(5-カルボキシシクロヘプチル)エチルアミノ、3-(4-カルボキシシクロオクチル)プロピルアミノ、4-(2-カルボキシシクロオクチル)ブチルアミノ、(4-カルボキシシクロヘキシル)メチルアミノ、6-(2-メトキシカルボニルシクロプロピル)ヘキシルアミノ、5-(3-エトキシカルボニルシクロブチル)ペンチルアミノ、4-(3-プロポキシカルボニルシクロペンチル)ブチルアミノ、3-(4-メトキシカルボニルシクロヘキシル)プロピルアミノ、2-(2- α -ブトキシカルボニルシクロヘキシル)エチルアミノ、1-(3-ヘキシルオキシカルボニルシクロヘキシル)エチルアミノ、(3-エトキシカルボニルシクロヘキシル)メチルアミノ、2-メチル-3-(2-プロポキシカルボニルシクロヘプチル)プロピルアミノ、(5-メトキシカルボニルシクロオクチル)メチルアミノ、(4-メトキシカルボニルシクロヘキシル)

(23)

プロポキシなどが挙げられる。

ベンゾイル低級アルコキシ基としては、そのアルコキシ部分が炭素数1~6個の直鎖または分枝鎖アルコキシであるベンゾイルアルコキシであつて、例えば、ベンゾイルメトキシ、2-ベンゾイルエトキシ、1-ベンゾイルエトキシ、3-ベンゾイルプロポキシ、4-ベンゾイルブトキシ、1,1-ジメチル-2-ベンゾイルエトキシ、5-ベンゾイルペンチルオキシ、6-ベンゾイルヘキシルオキシ、2-メチル-3-ベンゾイルプロポキシなどが挙げられる。

低級アルカノイルオキシ低級アルコキシ基としては、そのアルコキシ部分が炭素数1~6個の直鎖または分枝鎖アルカノイルオキシであるアルカノイルオキシアルコキシであつて、例えば、アセチルオキシメトキシ、2-アセチルオキシエトキシ、1-アセチルオキシエトキシ、3-アセチルオキシプロポキシ、4-アセチルオキシブトキシ、1,1-ジメチル-2-アセチルオキシエトキシ、5-アセチルオキシペンチルオキシ、6-アセチ

(25)

メチルアミノなどが挙げられる。

低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基としては、各々のアルコキシ部分が炭素数1~6個の直鎖または分枝鎖アルコキシカルボニルアルコキシ基で、例えば、メトキシカルボニルメトキシ、2-メトキシカルボニルエトキシ、1-メトキシカルボニルエトキシ、3-メトキシカルボニルプロポキシ、4-メトキシカルボニルブトキシ、1,1-ジメチル-2-メトキシカルボニルエトキシ、5-メトキシカルボニルペンチルオキシ、6-メトキシカルボニルヘキシルオキシ、2-メチル-3-メトキシカルボニルプロポキシ、エトキシカルボニルメトキシ、3-エトキシカルボニルプロポキシ、6-エトキシカルボニルヘキシルオキシ、2-プロポキシカルボニルエトキシ、4-プロポキシカルボニルブトキシ、5-ブトキシカルボニルペンチルオキシ、ペンチルオキシカルボニルメトキシ、1-ペンチルオキシカルボニルエトキシ、1,1-ジメチル-2-ヘキシルオキシカルボニルエトキシ、3-ヘキシルオキシカルボニル

(24)

ルオキシヘキシルオキシ、2-メチル-3-アセチルオキシプロポキシ、プロピオニルオキシメトキシ、3-プロピオニルオキシプロポキシ、6-プロピオニルオキシヘキシルオキシ、2-ブチリルオキシエトキシ、4-ブチリルオキシブトキシ、5-ペンタノイルオキシペンチルオキシ、ペンタノイルオキシメトキシ、1-ブチルカルボニルオキシメトキシ、2-(1-ブチルカルボニルオキシ)エトキシ、1-(1-ブチルカルボニルオキシ)エトキシ、3-(1-ブチルカルボニルオキシ)プロポキシ、4-(1-ブチルカルボニルオキシ)ブトキシ、1,1-ジメチル-2-(1-ブチルカルボニルオキシ)エトキシ、ヘキサノイルオキシメトキシ、3-ヘキサノイルオキシプロポキシ、6-(1-ブチルカルボニルオキシ)ヘキシルオキシなどが挙げられる。

置換基として低級アルキル基またはハロゲン原子を有することのあるフェニルスルホニル基としては置換基として炭素数1~6のアルキル基またはハロゲン原子を有することのあるフェニルスル

(26)

ホニル基を挙げることができ、例えば、フェニルスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル、3-メチルフェニルスルホニル、2-メチルフェニルスルホニル、2-エチルフェニルスルホニル、3-エチルフェニルスルホニル、4-エチルフェニルスルホニル、3-イソプロピルフェニルスルホニル、4-ヘキシルフェニルスルホニル、2-n-ブチルフェニルスルホニル、4-ペンチルフェニルスルホニル、2-、3-または4-クロロフェニルスルホニル、2-、3-または4-ブロモフェニルスルホニル、2-、3-または4-ヨードフェニルスルホニルなどを挙げることができる。

ハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子などを例示できる。

置換基としてハロゲン原子を有することのあるベンゾイルオキシ基としては、例えば、2-、3-または4-クロロベンゾイルオキシ、2-、3-または4-フルオロベンゾイルオキシ、2-、3-または4-ブロモベンゾイルオキシ、2-、

(27)

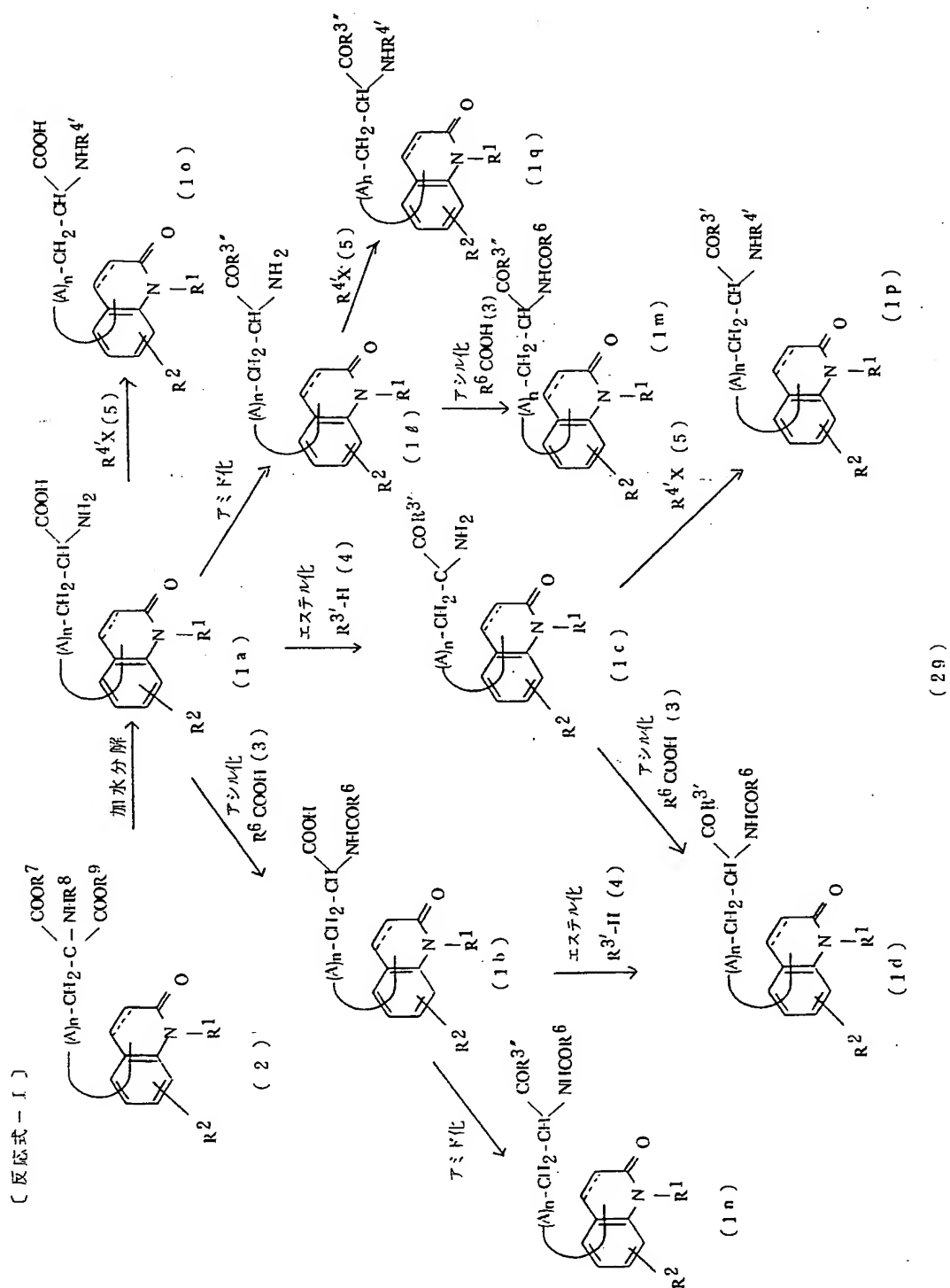
3-または4-ヨードベンゾイルオキシ、ベンゾイルオキシ基などを例示できる。

また低級アルカノイルとしては、炭素数1~6個の直鎖または分枝鎖アルカノイル、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、1er1-ブチルカルボニル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

本発明の化合物は光学異性体が存在し、それらも本発明に含まれる。

本発明の化合物は各種の方法で製造でき、例えば下記反応式-Iに示す方法により製造できる。

(28)



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 Λ 、 n およびカルボスチリル骨核の3位と4位間の結合は前記と同じ。 R^3 は低級アルコキシ、低級アルコシカルボニル低級アルコキシ、ベンゾイル低級アルコキシまたは低級アルカノイルオキシ低級アルコキシ、 $R^{3'}$ はアミノ基またはシクロアルキル低級アルキルアミノ基（該シクロアルキル環にカルボキシまたは低級アルコシカルボニルが置換していてもよい）、 $R^{4'}$ は置換基として低級アルキル^{またはハロゲン原子}を有することのあるフェニルスルホニル、低級アルキルまたはフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル、 R^7 および R^9 はそれぞれ低級アルキル、 R^8 は低級アルカノイルを示す〕

すなわち、式(2)の化合物を加水分解し、所望によりその生成物をアシル化、エステル化、またはそれらの組合せにより目的のカルボスチリル誘導体へ導く。

この化合物(2)を加水分解して本発明の化合物の1つである式(1a)の化合物へ導く反応は、



無水物法、すなわちカルボン酸(3)にアルキルハロカルボン酸を反応させて混合酸無水物とし、これに化合物(1a)、(1c)または(1d)を反応させる方法、(b)活性エステル法または活性アミド法、すなわちカルボン酸(3)を例えばp-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステルなどの活性エステル、またはベンゾキサゾリン-2-チオンとの活性アミドとし、これに化合物(1a)、(1c)または(1d)を反応させる方法、(c)カルボジイミド法、すなわちカルボン酸(3)に化合物(1a)、(1c)または(1d)を例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾールなどの脱水剤の存在下に脱水結合させる方法、(d)カルボン酸ハライド法、すなわちカルボン酸(3)をハライド体へ誘導し、これに化合物(1a)、(1c)または(1d)を反応させる方法、(e)その他の方法としてカルボン酸(3)を例えば無水酢酸などの脱水剤により、カルボン酸無水物とし、これに化合物(1a)、(1c)



適当な加水分解触媒、例えば塩酸、臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩などの無機アルカリ化合物の存在下に、無溶媒または適当な溶媒中（例えば、水または水とメタノール、エタノールなどの低級アルコールとの混合溶媒）、50～150℃、好ましくは70～100℃にて、3～24時間程度処理すればよい。

化合物(1a)、(1c)または(1d)を式(3)のカルボン酸を用いてアシル化することによりそれぞれ対応する他の目的化合物(1b)、(1d)または(1m)へ導くことができるが、このアシル化は通常のアミド結合生成反応に付することにより達成される。この場合、該カルボン酸(3)は活性化された化合物を用いてもよい。

アミド結合生成反応としてアミド結合生成反応の条件を適用することが出来る。例えば(f)混合酸



または(1d)を反応させる方法、カルボン酸(3)と例えば低級アルコールとのエステルに化合物(1a)、(1c)または(1d)を高圧高温下に反応させる方法などを挙げることができる。またカルボン酸(3)をトリフェニルホスフィンやジエチルクロロホスフェートなどのリン化合物で活性化し、これに化合物(1a)(1c)または(1d)を反応させる方法も採用されうる。混合酸無水物法において使用されるアルキルハロカルボン酸としては、例えばクロルギ酸メチル、ブロムギ酸メチル、クロルギ酸エチル、ブロムギ酸エチル、クロルギ酸イソブチルなどが挙げられる。混合酸無水物は通常のショツテンーバウマン反応により得られ、これを通常単離することなく化合物(1a)(1c)または(1d)と反応させることにより本発明化合物(1b)、(1d)または(1m)が製造される。ショツテンーバウマン反応は通常塩基性化合物の存在下に行なわれる。用いられる塩基性化合物としてはショツテンーバウマン反応に慣用の化合物が用いられ、例えば、トリエチルアミン、トリメチルア



ミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、1,5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノネン-5(DBN)、1,5-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセン-5(DBU)、1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン(DABCO)などの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基があげられる。該反応は $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ において行なわれ、反応時間は5分 \sim 10時間程度、好ましくは5分 \sim 2時間である。得られた混合酸無水物と化合物(1a)、(1c)または(1b)との反応は $-20^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ にて5分 \sim 10時間程度、好ましくは5分 \sim 5時間程度行なわれる。混合酸無水物法は特に溶媒を用いなくてもよいが、一般に溶媒中で行われる。用いられる溶媒は混合酸無水物法に慣用の溶媒がいずれも使用可能であり、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、ジクロルエタンなどのハロゲン化炭素類、ベンゼン、トル

(34)

または(1b)とベンズオキサゾリン-2-チオンアミドとの使用割合は、前者に対して後者を通常少なくとも等モル、好ましくは等モル \sim 2倍モルとする。

またN-ヒドロキシコハク酸イミドエステルを用いる場合は、適当な塩基、例えば後記カルボン酸ハライド法に用いられるものと同様の塩基を用いると反応は有利に進行する。

上記(イ)のカルボン酸ハライド法は、カルボン酸(3)にハロゲン化剤を反応させて、カルボン酸ハライドとし、このカルボン酸ハライドを単離精製し、または単離精製することなく、これに化合物(1a)、(1c)または(1b)を反応させて行なわれる。

このカルボン酸ハライドと化合物(1a)、(1c)または(1b)との反応は脱ハロゲン化水素剤の存在下に適当な溶媒中に行なわれる。脱ハロゲン化水素剤としては通常塩基性化合物が用いられ、上記ショッテン-バウマン反応に用いられる塩基化合物のほか、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、

(36)

エン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒などが挙げられる。該法におけるカルボン酸(3)、アルキルハロカルボン酸および化合物(1a)、(1c)または(1b)の使用割合は通常少くとも当モルづつ使用されるが、カルボン酸(3)に対してアルキルハロカルボン酸および化合物(1a)、(1c)または(1b)を1 \sim 2倍モル用いるのが好ましい。

上記(ロ)の活性エステル法または活性アミド法は、例えばベンズオキサゾリン-2-チオンアミドを用いる場合を例にとれば、反応に影響を与えない適当な溶媒、例えば上記混合酸無水物法に用いるものと同様の溶媒のほか1-メチル-2-ピロリドンなどを用い、 $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ にて、0.5 \sim 7.5時間反応させることにより行なわれる。この場合、化合物(1a)、(1c)

(35)

水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸銀、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのアルカリ金属アルコラートなどが挙げられる。なお反応化合物の化合物(1a)、(1c)または(1b)を過剰量用いて脱ハロゲン化水素剤として兼用させることもできる。溶媒としては前記ショッテン-バウマン反応に用いられる溶媒のほか、例えば水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブなどのアルコール類、ピリジン、アセトン、アセトニトリルなど、またはそれらの2種以上の混合溶媒が挙げられる。化合物(1a)、(1c)または(1b)とカルボン酸ハライドとの使用割合は特に限定されず広範囲に選択されるが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル \sim 2倍モル用いられる。反応温度は通常 $-30 \sim 180^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは約 $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で、一般に5分 \sim 30時間で反応は完結する。

用いられるカルボン酸ハライドは、カルボン酸

(37)

(3)とハロゲン化剤とを無溶媒または溶媒中に反応させて製造される。溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば使用でき、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。ハロゲン化剤としては、カルボキシ基の水酸基をハロゲンに変える、通常ハロゲン化剤を使用でき、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リン、五臭化リンなどが例示される。

カルボン酸(3)とハロゲン化剤との使用割合はとくに限定されず適宜選択されるが、無溶媒下で反応を行う場合には、通常前者に対して、後者を大過剰量、また溶媒中で反応を行う場合には、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは、2~4倍モル量を用いる。その反応温度および反応時間もとくに限定されないが、通

(38)

リエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-5(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)などの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸^{水素}ナトリウムなどの無機塩基を用いることもできる。該反応は約0~150℃、好ましくは約0~100℃で、約1~30時間行なうことにより達成される。化合物(1a)、(1c)または(1d)に対するリン化合物およびカルボン酸(3)の使用割合は、それぞれ、通常少なくとも等モル量程度、好ましくは1~3倍モル量である。

前記反応式-Iにおいて、化合物(1a)または(1b)を式(4)のアルコールを用いてエステル化することによりそれぞれ対応する目的化合物(1c)または(1d)に導くことができる。

このエステル化反応は通常のエステル化反応の

(40)

常室温~100℃程度、好ましくは50~80℃にて、30分間~6時間程度で行なわれる。

またカルボン酸(3)をトリフェニルホスフィンやジエチルクロロホスフェートなどのリン化合物で活性化し、これに化合物(1a)、(1c)または(1d)を反応させる方法は、適当な溶媒中で行なわれる。溶媒としては反応に影響を与えないものならば何れも使用することができ、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、ジクロルエタンなどのハロゲン化炭素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒などが挙げられる。該反応では化合物(1a)、(1c)または(1d)自体が塩基性化合物として働くため、これを理論量より過剰に用いることにより反応は良好に進行するが、必要に応じて、他の塩基性化合物、例えば、ト

(39)

反応条件がいずれも採用され、例えば(1)溶媒中脱水剤の存在下に脱水縮合させるか、(2)酸性または塩基性触媒の存在下に適当な溶媒中で反応させる。(1)の方法で使用される溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロルエタンなどのハロゲン化炭素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒などが挙げられる。また脱水剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾールなどが例示できる。化合物(1a)または(1b)に対するアルコール(4)の使用割合は少なくとも等モル、好ましくは等モル~1.5倍モルである。脱水剤の使用割合は化合物(1a)または(1b)に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル~1.5倍モルである。反応温度は通常室温~150℃、好ましくは50~100℃で、該反応は一般に1~10時間

(41)

で終了する。

(2)の方法で用いられる酸性触媒としては、例えば塩酸ガス、濃硫酸、リン酸、ポリリン酸、三フッ化ホウ素、過塩素酸などの無機酸、トリフロロ酢酸、トリフロロメタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、p-トシル酸、ベンゼンスルホン酸、エタンスルホン酸などの有機酸、トリクロロメタンスルホン酸無水物、トリフロロメタンスルホン酸無水物などの酸無水物、塩化チオニル、アセトンジメチルアセタールなどが例示できる。さらに酸性イオン交換樹脂も本発明の触媒として用いることができる。塩基性触媒としては公知のものを広く使用でき、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸銀などの無機塩基、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのアルコラートが挙げられる。本反応は無溶媒もしくは溶媒中のいずれでも進行する。用いられる溶媒としては、通常のエステル化反応に使用される溶媒が有効に使用でき、具体

(42)

物を加水分解して式(1a)の化合物に導くこともでき、その加水分解は化合物(2)の加水分解の場合と同様の条件が採用されうる。

化合物(1a)または(1b)のアミド化反応は、前記化合物(1a)、(1c)または(1d)のアミド結合生成反応と同様の条件で行なうことができる。

化合物(1a)、(1c)または(1d)と化合物(5)との反応は無溶媒または通常の不活性溶媒中で、室温～200℃程度、好ましくは室温～120℃の温度条件下、数時間～24時間程度行なわれる。不活性溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトン、アセトニトリルなどの極性溶媒が用いられる。上記反応は、より有利には、塩基性化合物を脱酸剤として用いて行なわれ

(44)

的にはベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類が挙げられる。さらに上記反応は無水塩化カルシウム、無水硫酸銅、無水硫酸カルシウム、五酸化リンなどの乾燥剤の使用により有利に行なわれる。該反応における化合物(1a)または(1b)とアルコール(4)との使用割合は特に限定されず広い範囲から適宜選択できるが、無溶媒の場合は前者に対して後者を大過剰に用い、溶媒を用いる場合には前者に対して後者を等モル～5倍モル、好ましくは等モル～2倍モル用いる。反応温度は特に限定されないが、通常-20～200℃程度、好ましくは0～150℃程度であり、反応時間は通常1～20時間程度である。

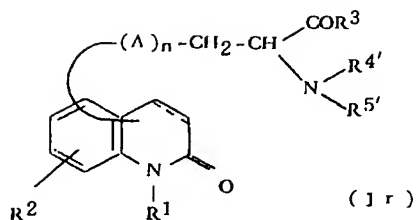
なお、前記反応式-Iにおいて、式(1b)、(1c)、(1d)、(1n)、(1l)または(1m)の化合

(43)

る。該塩基性化合物としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムアミド、水素化ナトリウムなどのアルカリ金属化合物、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリンなどの第三級アミン類が例示される。また上記反応は、必要に応じて反応促進剤として、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウムなどのヨウ化アルカリ金属化合物またはヘキサメチルリン酸トリアミドを添加して行ない得る。上記反応における化合物(1a)、(1c)または(1d)と化合物(5)との使用割合はとくに限定されないが、通常、前者に対して後者を等モル～過剰量、好ましくは等モル～5倍モルである。

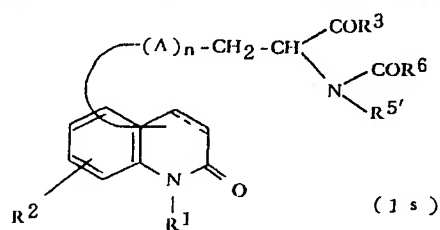
上記化合物(1a)、(1c)または(1d)と化合物(5)との反応で得られる化合物(1o)、(1p)または(1q)を同様の条件下にさらにスルホニル化して一般式

(45)



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{4'}$ 、 A および n は前記と同じ。 $R^{5'}$ は置換基として低級アルキル基^{またはハロゲン原子}を有することのあるフェニルスルホニル基を示す〕
で示される化合物に導くことができる。

また式(1)の化合物中、 R^4 が置換基として低級アルキル基^{またはハロゲン原子}を有することのあるフェニルスルホニル基である場合は、化合物(1a)と化合物(3)との反応と同様の条件下にアシル化して一般式



(46)

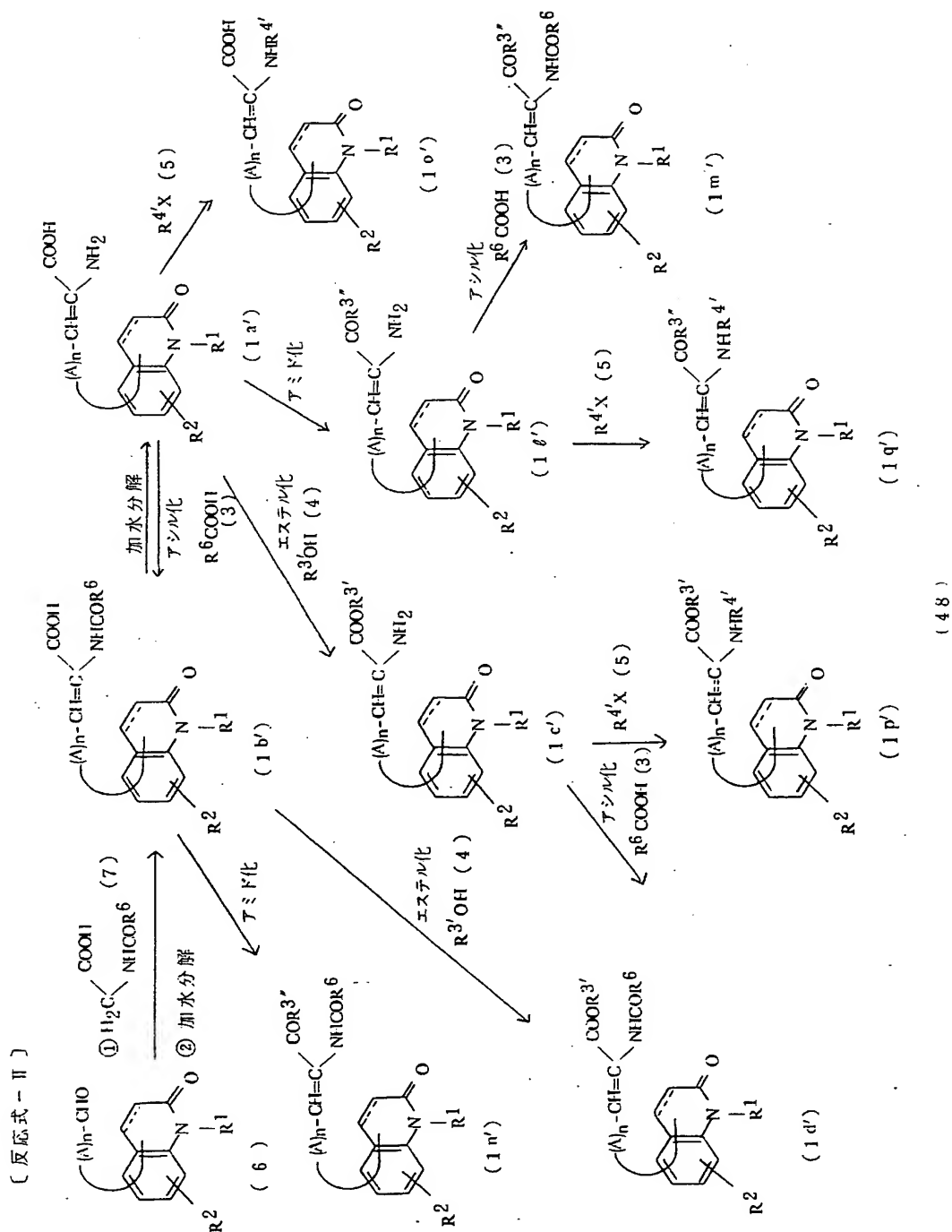
〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 A および n は前記と同じ〕

で示される化合物に導くことができる。

さらに、前記化合物(1r)は、硫酸、塩酸、臭化水素酸などの鉱酸の存在下に、水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール類、または水と低級アルコール類との混合溶媒中、通常、室温 $\sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $60 \sim 120^\circ\text{C}$ にて30分 ~ 150 時間程度反応させることにより一般式(1o)の化合物に導くこともできる。

本発明の化合物は、下記反応式-IIに示す方法によつても製造できる。

(47)

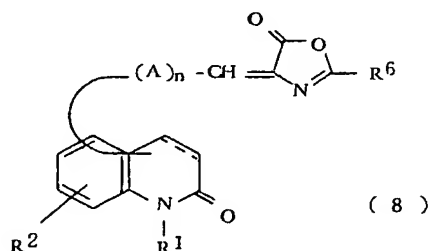


〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^3' 、 R^4 、 R^6 、 X 、 A 、 n およびカルボスチリル骨核の3位と4位間の結合は前記に同じ〕

すなわち、式(6)の化合物と式(7)の化合物を反応させ、生じる中間体を加水分解し、所望によりその生成物を加水分解、アシル化、エステル化、またはそれらの組合せにより目的のカルボスチリル誘導体を得る。

該化合物(6)と化合物(7)との反応は塩基性化合物の存在下、適当な溶媒中で行なうことができる。用いられる塩基性化合物としては、例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ピペリジン、 N -メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの無機塩基、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、プロピオン酸ナトリウムなどの脂肪族カルボン酸のアルカリ金属塩、ナトリウムメチラート、ナトリ

(49)



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 A 、 n およびカルボスチリル骨核の3位と4位間の結合は前記に同じ〕

で示される中間体が生じるが、このものは、例えば水-アセトン中で加熱還流することにより容易に加水分解されて式(1b')の化合物が得られる。

この化合物(1b')は、前記反応式-Iにおける化合物(2)の加水分解と同様の条件下に加水分解することにより容易に他の目的化合物(1a')に導かれる。

さらに、化合物(1b')または(1a')を、前記反応式-Iにおけるエステル化反応と同様にして式(4)の化合物を用いてエステル化することにより、それぞれ化合物(1d')または(1c')に導くこ

(51)

ウムエチラートなどの低級アルコールのアルカリ金属塩などが挙げられる。

また溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、さらに、水、酢酸、無水酢酸、ピリジンなどが挙げられる。

化合物(6)に対する化合物(7)の使用割合は前者に対して後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル~2倍モルである。該反応は、通常50~200℃、好ましくは80~150℃にて、約30分~5時間程度で終了する。

上記化合物(6)と化合物(7)との反応により、式

(50)

とができる。また、化合物(1a')、(1c')または(1b')を、前記反応式-Iにおけるアシル化反応と同様にして式(3)の化合物を用いてアシル化することにより、それぞれ化合物(1b')、(1d')または(1m')に導くことができる。

また化合物(1a')または(1b')を前記反応式-Iにおけるアミド化反応と同様にしてアミド化することによりそれぞれ化合物(1b')または(1n')に導くことができる。

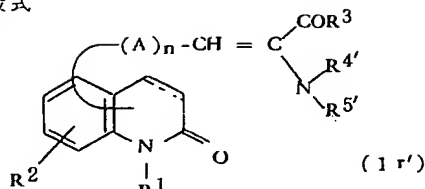
化合物(1a')、(1c')または(1b')と化合物(5)との反応は、前記反応式-Iにおける化合物(1a)、(1c)または(1b)と化合物(5)との反応と同様の条件下に行なうことができる。

さらに化合物(1c')、(1d')、(1b')、(1m')または(1n')を反応式-Iにおける化合物(2)の加水分解反応と同様の条件下に加水分解して化合物(1a')に導くことができる。

前記化合物(1a')、(1c')または(1b')と化合物(5)との反応で得られる化合物(1o')、(1p')または(1q')を同様の条件下にさらにスルホンル

(52)

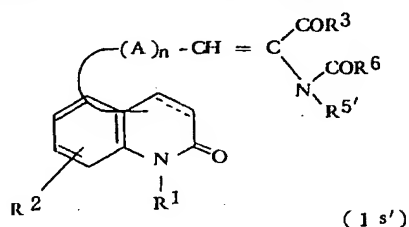
化して一般式



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および n は前記に同じ〕

で示される化合物に導くことができる。

また一般式(1)の化合物で R^4 が置換基として
またはハロゲン原子
低級アルキル基を有することのあるフェニルスルホニル基で、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ の結合が二重結合である場合は、化合物(1a)と化合物(3)との反応と同様の条件でアシル化して、一般式



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 A および n は前記

(53)

じ〕

上記の還元反応は、通常、適当な還元触媒の存在下に接触還元することにより行なわれる。用いられる還元触媒としては、例えば白金、酸化白金、パラジウム黒、パラジウム炭素、ラネーニツケルなどの通常の接触還元用触媒が含まれ、その使用量は化合物(1')に対し、通常約0.2~0.5倍重量の範囲である。この接触還元は、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、エチルエーテルなどの溶媒中、1~10気圧、好ましくは1~3気圧の水素雰囲気中、-30℃~溶媒の沸点温度、好ましくは0℃~室温付近にて、よく振り混ぜることにより行なわれる。

さらに、本発明の化合物を下記反応式-IV~VIに示す方法により他の本発明化合物に導くこともできる。

〔反応式-IV〕

に同じ〕

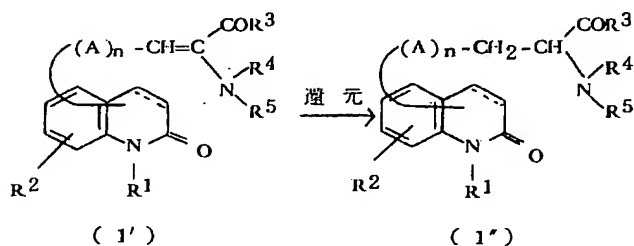
で示される化合物に導かれる。

前記化合物(1r')は、前記(1r)の場合と同様の条件下に処理して化合物(1o')に導くこともできる。

本発明化合物のうち、置換基
 $-(A)_n-\text{CH}=\text{C}(\text{COR}^3)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$

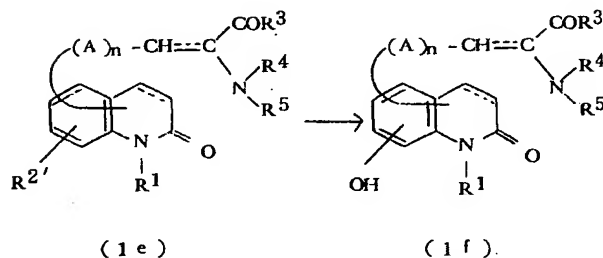
中の炭素間結合が一重結合の化合物は、下記反応式-IIIに示されるように、対応する二重結合を有する化合物を還元することにより製造できる。

〔反応式-III〕



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 、 n およびカルボスチリル骨核の3位と4位間の結合は前記に同

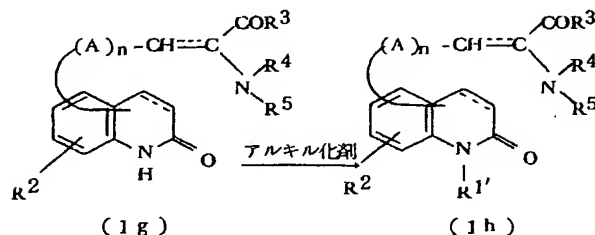
(54)



〔式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 、 n およびカルボスチリル骨核の3位と4位間の結合は前記に同じ。
 R^2 は低級アルコキシを示す〕

上記反応式-IVに示す化合物(1e)を化合物(1f)に導く反応は、化合物(1e)を臭化水素酸水溶液中で50~150℃にて5~10時間程度加熱処理することにより行なわれる。

〔反応式-V〕



(55)

—557—

(56)

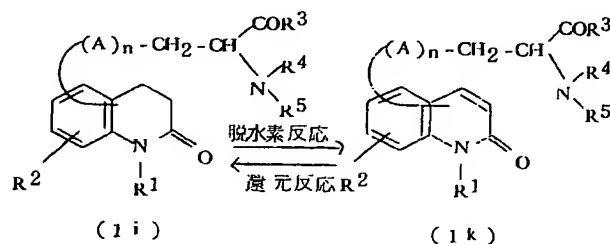
〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 、 n およびカルボスチリル骨核の3位と4位間の結合は前記に同じ。 R^1 は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはフェニル低級アルキルを示す〕

上記化合物(1g)のアルキル化反応は、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、金属カリウム、金属ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウムアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの塩基性化合物の存在下、適当な溶媒中にて行なわれる。用いられる溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アンモニア水などまたはそれらの混合溶媒が挙げられる。アルキル化剤としては、一般式 $R^1'X$ (R^1 は前記に同じ、 X はハ

(57)

ロゲン原子)のハロゲン化アルキル、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸などのジアルキル硫酸、ベンジルp-トルエンスルホネート、メチルp-トルエンスルホネートなどのトルエンスルホネート類などが挙げられ、その使用割合は特に限定されないが、通常化合物(1g)に対し少なくとも等モル、好ましくは等モル～2倍モルである。該反応は通常0～70℃程度、好ましくは0℃～室温付近で行なわれ、一般に30分～12時間程度で終了する。

〔反応式-VI〕



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A および n は前記に同じ〕

上記の化合物(1i)を脱水素して化合物(1k)

(58)

アミルアルコール、ヘキサノールなどのアルコール類、酢酸などの極性プロトン溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒などが挙げられる。該反応は通常室温～300℃、好ましくは室温～200℃で行なわれ、一般に1～40時間程度で終了する。

また化合物(1k)を還元すれば化合物(1i)に導くことができ、この還元反応は通常の接触還元における条件が適用され、例えば適当な溶媒中で金属触媒の存在下に行なわれる。触媒としてはパラジウム、パラジウム炭素、プラチナ、ラネーニッケルなどの金属触媒が挙げられ、通常触媒量にて用いられる。用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ヘキサン、シクロヘキサン、酢酸エチル、またはこれらの混合溶媒が挙げられる。該反応は常圧および加圧下のいずれでも行ない得るが、通常、常圧～20 Kg/cm²、好ましくは常圧～10 Kg/cm²にて、0～

(59)

(60)

150℃、好ましくは室温～100℃で行なわれる。

一般式(1)の化合物で R^2 が水酸基である化合物は、 R^2 が低級アルコキシ基である化合物を臭化水素酸水溶液中で加熱処理して脱アルキル化することによつても製造できる。また、 R^2 が置換基としてハロゲン原子を有することのあるベンゾイルオキシ化合物を加水分解することによつても製造される。この加水分解は適当な溶媒中酸または塩基性化合物の存在下にて行なわれる。溶媒としては例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、これらの混合溶媒などを挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸などの鉱酸類を、また塩基性化合物としては例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなどの金属水酸化物などをそれぞれ挙げることができる。該反応は通常室温～150℃、好ましくは80～120℃にて好適に進行し、一般に1～15時間

(61)

15時間程度で終了する。

さらに、 R^2 が置換基としてハロゲン原子を有することのあるベンゾイルオキシ基のものは、対応する R^2 が水酸基である化合物をアシル化(ベンゾイル化)することによつても製造できる。そのアシル化剤としては、p-クロルベンゾイルクロライド、ベンゾイルクロライド、ベンゾイルブロマイドなどの安息香酸ハライド、安息香酸無水物、安息香酸などが挙げられる。該アシル化剤として酸無水物または酸ハライドを用いる場合には、アシル化反応は塩基性化合物の存在下に行なわれる。使用される塩基性化合物としては例えば金属ナトリウム、金属カリウムなどのアルカリ金属およびこれらアルカリ金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩あるいはピリジン、ピペリジンなどの芳香族アミン化合物などが挙げられる、該反応は無溶媒もしくは溶媒中のいずれでも進行するが、通常は適当な溶媒を用いて行なわれる。溶媒としては例えばアセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、エーテル、ジオキサンなどのエーテル類、ベン

(63)

程度で終了する。

また、 R^2 が低級アルコキシ基の化合物は、対応する R^2 が水酸基の化合物をアルキル化することによつても得ることが出来る。この方法で用いられるアルキル化剤としては、メチルアイオダイド、エチルクロライド、1-ethyl-ブチルブロマイドなどの低級アルキルハライドあるいは硫酸ジメチル、硫酸ジエチルなどが挙げられ、その他ジアゾメタンなどのアルキル化剤を使用することも出来る。該反応は、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、エーテル、ジオキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、水、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの不活性溶媒を使用でき、下記アシル化反応で使用される塩基性化合物の他に、酸化銀などを触媒として使用できる。反応温度は0℃～溶媒の沸点の範囲で、アルキル化剤の使用割合は、一般式〔I〕で R^2 が水酸基の化合物に対して、1～3倍モル量の範囲である。反応は1～

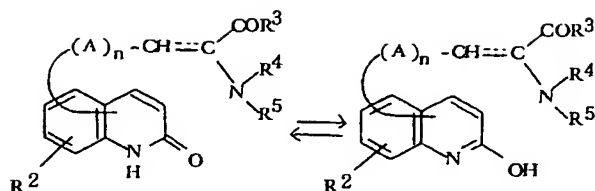
(62)

ゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、水、ピリジンなどが挙げられる。アシル化剤は原料化合物に対して少なくとも等モル用いられるが、一般には等モル～大過剰量用いるのがよい。また該反応は0～150℃で進行するが、一般には0～80℃で行なうのがよい。

反応時間は、0.5～10時間程度で終了する。またアシル化剤として安息香酸のような酸を使用する場合、反応系内に脱水剤として硫酸、塩酸などの鉱酸類やパラトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、エタンスルホン酸などのスルホン酸類を添加し、好ましくは50～120℃に反応温度を維持することによりアシル化反応は有利に進行する。

なお、本発明の化合物(1)のうち、 R^1 が水素原子でかつカルボステリル骨核の3位と4位間の結合が二重結合である化合物は下記の式で示されるようにラクタム-ラクタム型の互変異性を取り得る。

(64)



〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A および n は前記に同じ〕

一般式(1)で表わされる化合物のうち、酸性基を有する化合物は薬理的に許容し得る塩基性化合物と塩を形成し得る。かかる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなどの金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩、ナトリウムメチラート、カリウムエチラートなどのアルカリ金属アルコラートなどが挙げられる。また一般式(1)で表わされる化合物のうち、塩基性基を有する化合物は通常の薬理的に許容し得る酸と容易に塩を形成し得る。かかる酸としては、例えば、硫酸、硝酸

(65)

化合物(9)に化合物(10)を反応させれば所望の化合物(2)がえられる。この反応は適当な不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下に、室温～200℃、好ましくは60～120℃にて1～24時間程度の条件で行なわれる。用いられる不活性溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコール、ジメチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの極性溶媒が挙げられる。塩基性化合物としては、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどの無機塩基、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリンなどの第3級アミン類などの広範囲のものが用いられる。上記の反応は、必要に応

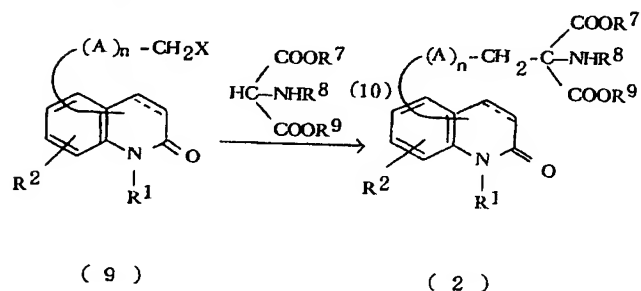
(67)

、塩酸、臭化水素酸などの無機酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸、シウ酸、マレイン酸、コハク酸、安息香酸などの有機酸が挙げられる。

上記の方法で製造される本発明の化合物は、通常分離手段、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィ、プレパラティブ薄層クロマトグラフィ、溶媒抽出法などにより容易に反応系より、単離、精製できる。

前記反応式-Iの方法において出発原料として用いられる式(2)の化合物は新規化合物であり、例えば下記反応式-VIIに示す方法で製造できる。

〔反応式-VII〕

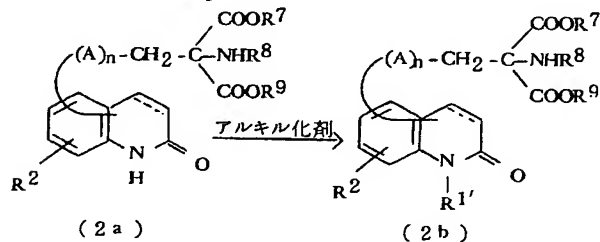


(66)

じて反応促進剤として、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウムなどのヨウ化アルカリ金属化合物を添加して行なつてもよい。化合物(9)と化合物(10)の使用割合は特に制限されないが、通常前者に対して後者を等モル～過剰量、好ましくは等モル～5倍モル、より好ましくは等モル～1.2倍モルである。

式(2)の化合物を下記反応式-VIIIおよびIXに示す方法により他の式(2)の化合物に導くこともできる。

〔反応式-VIII〕

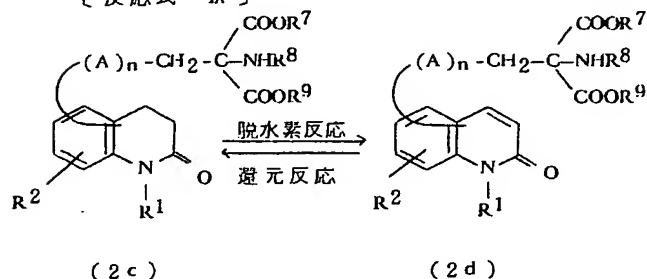


〔式中、 R^2 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{1'}$ 、 X 、 A 、 n およびカルボステリル骨核の3位と4位間の結合は前記に同じ〕

(68)

上記反応式－Ⅷにおける化合物(2a)とアルキル化剤との反応は前記反応式－Ⅴにおける化合物(1g)のアルキル化反応と同じ反応条件にて行なわれる。

〔反応式－Ⅸ〕



〔式中、R¹、R²、R⁷、R⁸、R⁹、Aおよびnは前記に同じ〕

上記反応式－Ⅸにおける脱水素反応および還元反応はいずれも前記反応式－Ⅵにおける化合物(1i)の脱水素反応および化合物(1k)の還元反応と同じ反応条件下に行なわれる。

前記反応式－Ⅱにおける出発物質の式(6)の化合物は一部公知であるが一部新規化合物を含み

(69)

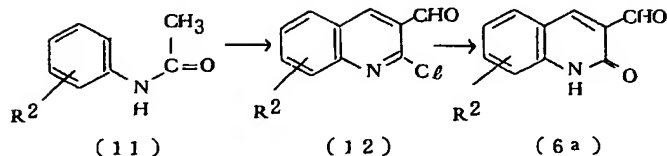
類、クロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類などを例示できる。N,N-置換ホルムアミドと酸触媒の使用量は、一般式(11)の化合物に対して、通常大過剰量、好ましくは、前者は2～5倍モル、後者は5～10倍モル量使用するのがよい。反応温度は通常0～150℃、好ましくは50～100℃付近で行なうのがよい。反応は3～24時間程度で終了する。

また化合物(12)から化合物(6a)をえる反応は、化合物(12)を例えば塩酸、臭化水素酸などのハロゲン化水素酸類、硫酸、リン酸などの無機酸類、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどの無機アルカリ化合物、あるいは酢酸などの有機酸の存在下に、50～150℃、好ましくは70～120℃にて、0.5～24時間程度加熱することにより達成される。

前記反応式－Ⅶで出発物質として用いられる化合物(9)は下記反応式－Ⅺの方法で製造される。

、例えば下記反応式－Ⅹに示す方法で製造できる。

〔反応式－Ⅹ〕

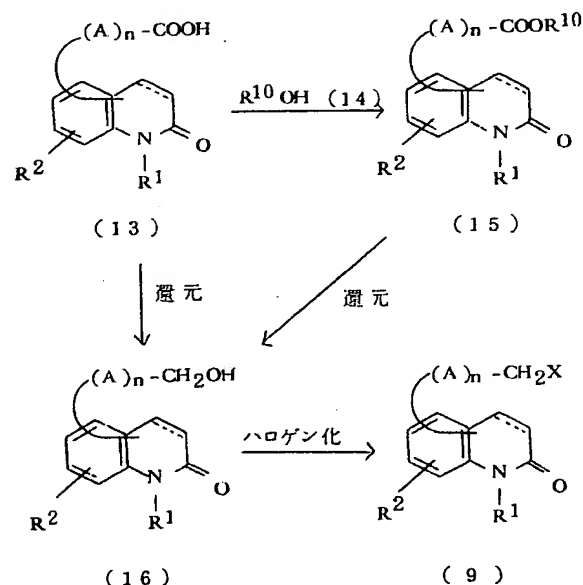


〔式中、R²は前記に同じ〕

上記反応式中、化合物(11)を閉環させて化合物(12)に導く反応は、N,N-置換ホルムアミドと酸触媒（一般にヴィルスマイヤー試薬と呼ばれる）の存在下に適当な溶媒中または溶媒の非存在下に行なわれる。ここで使用されるN,N-置換ホルムアミドとしては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジエチルホルムアミド、N-エチル-N-メチルホルムアミド、N-メチル-N-フェニルホルムアミドなどを例示できる。酸触媒としては、オキシ塩化リン、チオニルクロライド、フォスゲンなどを例示できる。使用される溶媒としては、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエチレンなどのハロゲン化炭化水素

(70)

〔反応式－Ⅺ〕



〔式中、R¹、R²、A、nおよびカルボスチリル骨核の3位と4位間の結合は前記に同じ。R¹⁰は低級アルキルまたは

、Xはハロゲン原子を示す〕

(72)

(71)

上記反応式－XIにおいて、化合物(13)と化合物(14)との反応は、前記反応式－Iにおける化合物(1a)または(1b)の化合物(4)によるエステル化反応と全く同様の反応条件下に行なうことができる。

該エステル化によりえられた化合物(15)を還元して対応する化合物(16)に導くことができる。なおこの化合物(16)は化合物(13)を直接還元してもえられる。これらの還元反応は、通常、水素化還元剤を用いて行なわれる。その水素化還元剤としては、例えば水素化硼素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、ジボランなどが挙げられ、その使用量は、通常、化合物(13)または(15)に対して少なくとも等モル程度、好ましくは等モル～3倍モルの範囲である。水素化還元剤として水素化アルミニウムリチウムを用いた場合には化合物(13)または(15)と等重量用いるのが好都合である。この還元反応は、通常、適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール類、テトラヒド

(73)

ロフラン、エチルエーテル、ジグライムなどのエーテル類などを用い、約－60～50℃、好ましくは－30～室温にて、約10分間～5時間程度で行なわれる。なお、還元剤として水素化アルミニウムリチウムやジボランを用いた場合にはエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライムなどの無水の溶媒を用いるのがよい。

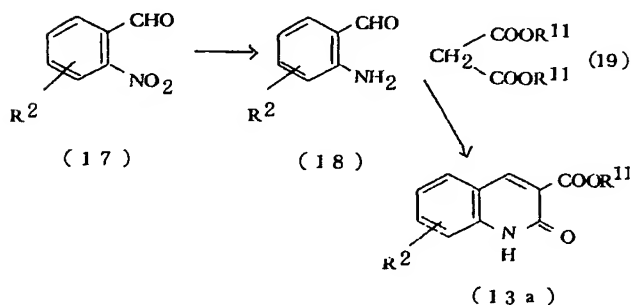
化合物(16)をハロゲン化して化合物(9)に導く反応は、通常の水酸基のハロゲン化反応における反応条件がいずれも採用され、例えば、適当な不活性溶媒中または無溶媒にて化合物(16)にハロゲン化剤を反応させて行なう。用いられるハロゲン化剤としては、例えば塩酸、臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、N,N-ジエチル-1,2,2-トリクロロビニルアミド、五塩化リン、五臭化リン、オキシ塩化リン、チオニルクロリドなどが挙げられる。不活性溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。化合物(

(74)

16とハロゲン化剤との使用割合は、前者に対して後者を少なくとも等モル、通常は過剰量である。該反応は、通常、室温～150℃程度、好ましくは室温80℃にて、1～6時間程度行なわれる。

前記反応式－XIにおける出発物質のカルボン酸化合物(13)およびそのエステル化合物(15)も一部公知で新規化合物も含み、例えば下記反応式－XIIで示される方法により製造できる。

〔反応式－XII〕



〔式中、R²は前記に同じ、R¹¹は水素原子または低級アルキルを示す〕

上記反応式において、化合物(17)のニトロ基

(75)

の還元反応は通常のニトロ基の還元反応条件がいずれも採用され、例えば(i)適当な溶媒中接触還元触媒を用いて還元するか、(ii)適当な不活性溶媒中、金属または金属塩と酸、あるいは金属または金属塩とアルカリ金属水酸化物、硫化物またはアンモニウム塩などとの混合物を還元剤として用いて還元することにより行なわれる。

(i)の接触還元による場合、用いられる溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライムなどのエーテル類、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、N,N-ジメチルホルムアミドなどの非プロトン性極性溶媒などが挙げられる。接触還元触媒としては、例えばパラジウム、パラジウム黒、パラジウム炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケルなどが挙げられる。これら触媒の使用量は、

(76)

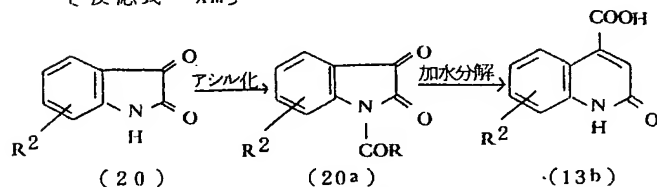
化合物(17)に対して0.02～1.00倍(重量)用いるのがよい。反応は通常-20～150℃、好ましくは0℃～室温付近、水素圧1～10気圧で30分～10時間程度行なわれる。

(II)の方法を用いる場合には、還元剤として鉄、亜鉛、錫または塩化第一錫と塩酸、硫酸などの鉱酸との組合せ、鉄、硫酸第一鉄、亜鉛または錫と水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物、硫化アンモニウムなどの硫化物、アンモニア水、塩化アンモニウムなどのアンモニウム塩などとの組合せが用いられる。使用される不活性溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、ジオキサンなどが挙げられる。反応温度、時間は用いられる触媒の種類により適宜選択され、例えば硫酸第一鉄とアンモニア水との組合せの場合には50～150℃付近で30分～10時間程度で有利に行なわれる。還元剤の使用量は、通常、化合物(17)に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モルである。

化合物(18)と化合物(19)との反応は、塩基

(77)

〔反応式-XIII〕



〔式中、 R^2 は前記に同じ。Rは低級アルキルを示す〕

上記の反応は、化合物(20)を RCOX または $(\text{RCO})_2\text{O}$ 〔式中Rは前記に同じ。Xはハロゲン原子を示す〕と反応させて、化合物(20a)にし、つづいて加水分解することにより化合物(13b)を得ることができる。一般式(20)と RCOX または $(\text{RCO})_2\text{O}$ との反応は塩基性化合物の存在下または非存在下に行なわれる。使用される塩基性化合物としては例えば金属ナトリウム、金属カリウムなどのアルカリ金属およびこれらアルカリ金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩あるいはピリジン、ピペリジンなどの芳香族アミン化合物などが挙げられる。該反応は無溶媒もしくは溶媒中のいずれでも進行する。溶媒としては、例えばア

(79)

性化合物の存在下、適当な溶媒中に行なうことができる。塩基性化合物としては例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどの無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、 α -ピコリン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピペリジン、ピロリジンなどのアミン類など広範囲のものが用いられる。溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフラン、グリム、ジグリムなどのエーテル類、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの極性溶媒が挙げられる。反応は室温～150℃、好ましくは60～120℃にて1～24時間程度行なわれる。化合物(18)と化合物(19)の使用割合は特に制限されないが、通常前者に対して後者を等モル～過剰量、好ましくは等モル～5倍モル用いる。

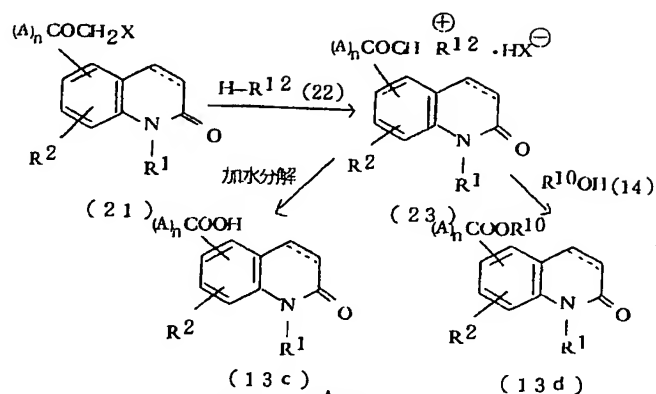
(78)

セトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、エーテル、ジオキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、水、ピリジンなどが挙げられる。 RCOX または $(\text{RCO}_2)_2\text{O}$ の化合物の使用量は、一般式(20)の化合物に対して、少くとも等モル用いられるが、一般には、等モル～大過剰量用いるのがよい。また該反応は、0～200℃で進行するが、一般には0～150℃で行なうのがよい。反応時間は、0.5～10時間程度で終了する。

一般式(20a)の加水分解反応は、水溶液中加水分解触媒、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機アルカリ化合物の存在下に、通常50～150℃、好ましくは70～100℃にて0.5～10時間程度加熱して行なわれる。

(80)

〔反応式 - XIV〕



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 X およびカルボステリル骨核の3位と4位間の結合は前記に同じ。 R^{12} は芳香族アミン残基を示す〕

上記反応式において、化合物(21)と芳香族アミン(22)との反応は、適当な溶媒中または無溶媒下に行なわれる。溶媒としては反応に悪影響を与えない不活性のものがすべて用いられ、例えばクロロホルム、塩化メチレン、ジクロロメタン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、

(81)

ホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、 N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性溶媒などを例示できる。使用される塩基性触媒としては、例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、 N -メチルモルホリン、4-ジメチルミノピリジン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5 (DBN)、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-5 (DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO) などの有機塩基および炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基などを例示できる。ここで使用される塩基性化合物の使用割合としては、一般式(23)の化合物に対して、少なくとも等モル、好ましくは1~1.5倍モル量使用するのがよい。一般式(14)

(83)

ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、 NN -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒、アセトニトリルなどが挙げられる。芳香族アミンとしては、ピリジン、キノリンなどが例示できる。該芳香族アミンの使用量は、化合物(21)に対して少なくとも等モル、好ましくは大過剰量で用いる。反応温度は50~200℃、好ましくは70~150℃であり、3~10時間程度で反応は終了する。

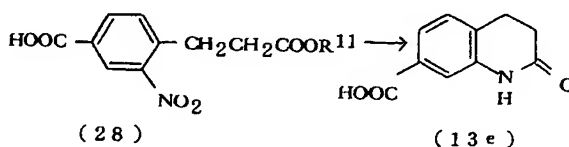
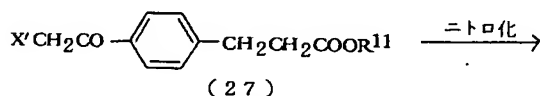
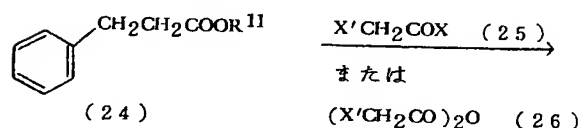
えられた化合物(23)の加水分解は、水中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような無機塩基の存在下に室温~150℃にて1~10時間程度処理して行なわれる。

また化合物(23)の化合物(14)によるエステル化は塩基性化合物の存在下、溶媒中または無溶媒にて反応させることにより行なわれる。使用される溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロ

(82)

の化合物の使用割合は、一般式(23)の化合物に対して、少なくとも等モル、通常大過剰量で使用するのがよい。反応温度は、通常室温~150℃、好ましくは50~100℃付近であり、該反応は一般に30分~10時間で終了する。

〔反応式 - XV〕



〔式中、 R^{11} および X は前記に同じ、 X' は水素原子またはハロゲン原子を示す〕

上記反応式において、化合物(24)と化合物(25)または(26)との反応は一般にフリーデルク

(84)

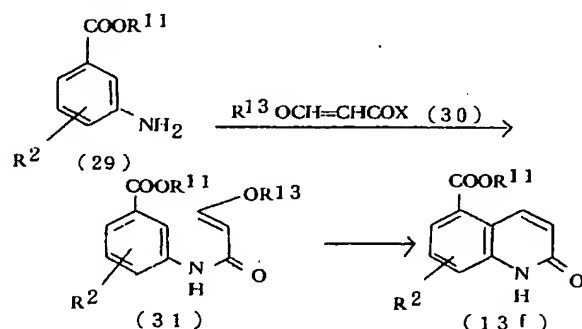
ラフツ反応と呼ばれるものであり、通常、適当な溶媒中、ルイス酸の存在下に行なわれる。用いられる溶媒としてはこの種の反応に通常使用されるものが有利に用いられ、例えば二硫化炭素、ニトロベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素などが挙げられる。ルイス酸としても通常用いられるものがすべて使用され、例えば塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、塩化錫、三臭化ホウ素、三フツ化ホウ素、濃硫酸などが挙げられる。ルイス酸の使用量は適宜決定されうるが、通常、化合物(24)に対して2~6倍モル程度、好ましくは3~4倍モルであり、化合物(25)または(26)の使用量は化合物(24)に対して、通常、少なくとも等モル、好ましくは等モル~3倍モルである。反応温度は通常-50~120℃程度、好ましくは0~70℃であり、また反応時間は用いる原料、触媒、反応温度などによっても異なるが、通常、30分~24時間程度である。

えられた化合物(27)のニトロ化は、通常の芳

(85)

いる場合には、通常-50~100℃において反応は進行し、0.5~10時間程度で反応は終了する。例えば、塩化第1錫と塩酸とを還元剤として用いる場合、有利には-20~50℃付近にて反応を行なうのがよい。還元剤の使用量としては、原料化合物に対して少なくとも等モル量、通常は等モル~3倍モル量用いるのがよい。上記の方法によりニトロ基の還元と同時に閉環して化合物(13e)がえられる。ただし、(I)の接触還元触媒を用いる場合にはカルボニル基も還元されてメチレンに変換される場合もあるが、反応条件を適当に選択することによりそのような変換は避けられる。

〔反応式-XVI〕



(87)

香族化合物のニトロ化反応と同様の条件下に行なわれ、例えば適当な不活性溶媒中または無溶媒下にニトロ化剤を作用させて行なう。不活性溶媒としては、例えば酢酸、無水酢酸、濃硫酸などが挙げられ、またニトロ化剤としては、例えば発煙硝酸、濃硝酸、硝酸と他の酸(硫酸、発煙硫酸、リン酸、無水酢酸)との混酸、硝酸カリウム、硝酸ナトリウムなどのアルカリ金属硝酸塩と硫酸などの鉱酸との混合物などが挙げられる。該ニトロ化剤の使用量は化合物(27)に対して等モル以上、通常過剰量であり、反応温度は-10℃~室温付近が好ましく、5分~4時間反応される。

えられた化合物(28)は還元、閉環により化合物(13e)に導かれる。この反応は前記反応式-XIにおける化合物(17)の還元反応条件と同様の条件下に行なわれるが、(I)の接触還元方法を用いる場合は、反応温度は、好ましくは0~50℃であり、また反応系内に水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基性化合物を存在させることにより反応が有利に進行する。さらに(II)の方法を用

(86)

〔式中、R²、R¹¹およびXは前記に同じ。R¹³は低級アルキルを示す〕

上記反応式において化合物(29)と化合物(30)との反応は、通常、脱ハロゲン化水素剤の存在下または不存在下に適当な溶媒中に行なわれる。脱ハロゲン化水素剤としては通常塩基性化合物が用いられ、例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-5(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)などの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸銀、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのアルカリ金属アルコラートなどが挙げられる。なお反応化合物の化合物(30)を過剰量用いて脱ハロゲン化水素剤として兼用させる

(88)

こともできる。溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム、ジクロルエタンなどのハロゲン化炭素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒、ピリジン、アセトン、アセトニトリル、さらにメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブなどのアルコール類、ピリジン、アセトン、アセトニトリルなど、またはそれらの2種以上の混合溶媒が挙げられる。化合物(29)と化合物(30)との使用割合は特に限定されず広範囲に選択されるが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モル用いられる。反応温度は通常-30～180℃程度、好ましくは約0～150℃で、一般に5分～30時間で反応は完結する。

(89)

どが挙げられる。これらのうち、低級アルコール類、エーテル類、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの水溶性溶媒が好ましい。該反応は通常0～100℃、好ましくは室温～60℃で行なわれ、通常5分～6時間程度で終了する。

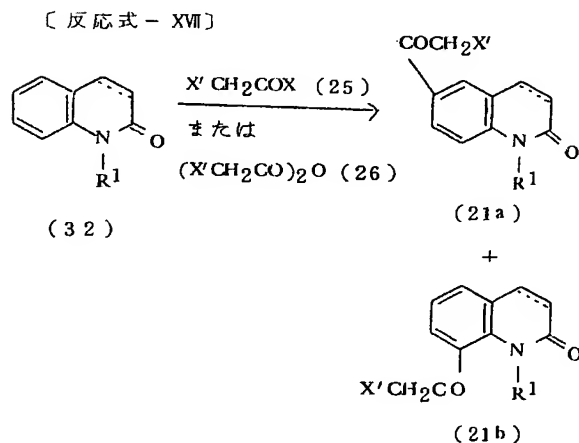
なお、該化合物(13)～(13f)および(15)は、前記反応式-VおよびVIIIに示されるN-アルキル化方法ならびに反応式-VIおよびIXに示される脱水素反応または還元反応を利用する方法などにより、同様に対応する他の式(13)～(13f)および(15)の化合物に導くこともできる。

さらに、前記反応式-XIにおける中間体である化合物(16)および化合物(9)ならびに前記反応式-XIVにおける出発物質である化合物(21)などは下記反応式-XVII～XXIに示される方法によつても製造される。

(91)

化合物(31)の閉環反応は、適当な溶媒中または無溶媒下に酸の存在下に行なわれる。酸としては特に限定されず通常の有機酸または、無機酸が用いられ、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、四塩化チタンなどのルイス酸、ギ酸、酢酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸が挙げられる。これらのうち、塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸が好ましい。酸の使用量は特に限定されず、通常、化合物(31)に対して少なくとも等重量、好ましくは10～50倍重量である。また溶媒としては通常の不活性溶媒が用いられ、例えば水、メタノール、エタノール、プロパノールなどの低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒な

(90)

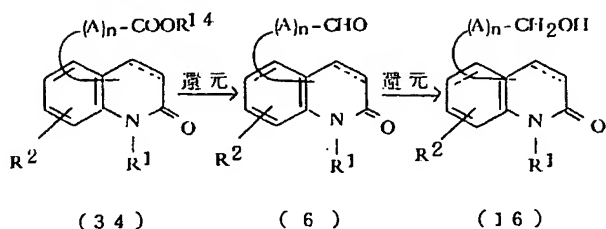


〔式中、R¹、X、X'およびカルボステリル骨核の3位と4位間の結合は前記と同じ〕

上記の化合物(32)と化合物(25)または(26)との反応は、前記反応式-XVにおける化合物(24)と化合物(25)または(26)との反応と同様の条件下に行なわれる。ただし、反応温度は通常20～120℃、好ましくは40～70℃程度で、反応時間は原料、触媒、反応温度により異なるが、通常30分～24時間程度である。

(92)

〔反応式-XVIII〕



〔式中、 R^1 、 R^2 、 A 、 n およびカルボスチリル骨核の3位と4位間の結合は前記に同じ。 R^{14} は水素原子、低級アルキルまたは基-を示す〕

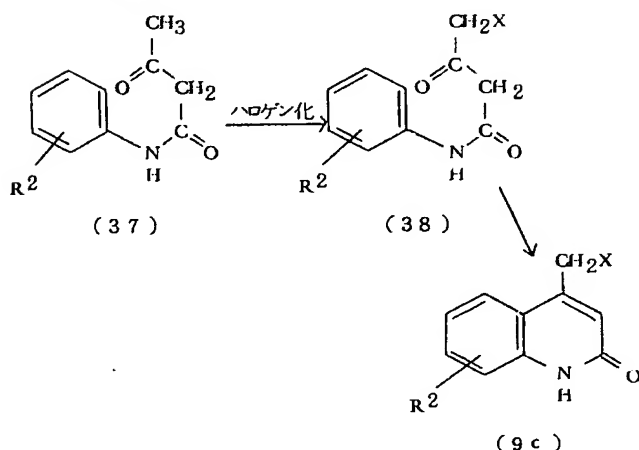
上記反応式において化合物(34)を還元して化合物(6)に導く反応は、前記反応式-XIにおける化合物(13)を化合物(16)に還元する場合と同様の還元条件下、ならびに前記反応式-IIIにおける化合物(1')を化合物(1'')に導く場合の接触還元法と同様の条件下に行なわれる。

化合物(6)をさらに還元して化合物(16)に導く方法は、種々の方法があるが、例えば水素化還元剤を用いる還元法が好適に利用される。用い

(93)

と同様の条件下に行なわれ、また化合物(36)から化合物(9b)に導く反応も前記反応式-Xにおける化合物(12)から化合物(6a)を導く反応と同じ条件下に行なわれる。

〔反応式-XX〕



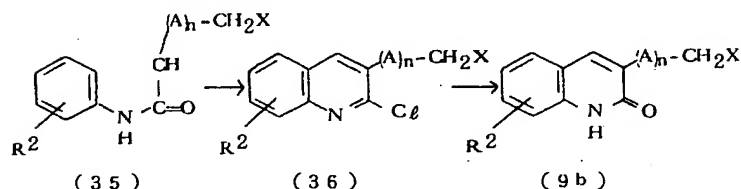
〔式中、 R^2 および X は前記に同じ〕

上記反応式において、化合物(37)のハロゲン化反応は、適当な溶媒中化合物(37)をハロゲン化剤で処理して行なわれる。用いられるハロゲン

(95)

られる水素化還元剤としては、例えば水素化アルミニウムナトリウム、水素化トリ-tert-ブトキシアルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化(1,1-ジメチル-1-ジイソプロピルメチル)ホウ素[$(i-C_3H_7)(CH_3)_2CBH_2$]などが挙げられ、その使用量は、通常、化合物(6)に対して等重量である。この還元反応は、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライムなどの適当な溶媒中、通常、 $-60 \sim 50^\circ C$ 程度、好ましくは $-30^\circ C \sim$ 室温にて行なわれ、10分間～5時間で終了する。

〔反応式-XIX〕



〔式中、 R^2 、 A 、 n および X は前記に同じ〕

上記反応式における化合物(35)の閉環反応は、前記反応式-Xにおける化合物(11)の閉環反応

(94)

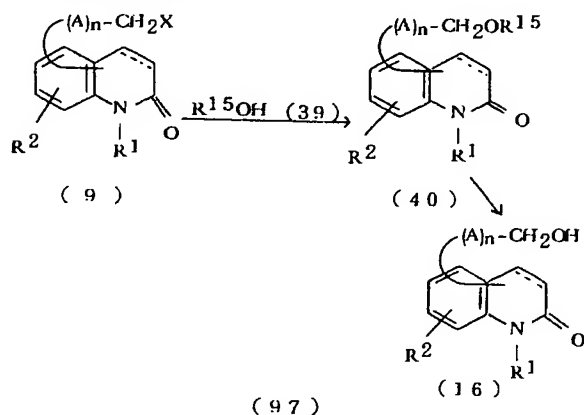
化剤としては例えば塩素、臭素などのハロゲン分子、 N -ブromoコハク酸イミド、 N -クロロコハク酸イミドなどの N -ハロゲンコハク酸イミド、塩化スルフリル、塩化銅、臭化銅などのハロゲン化銅などが挙げられる。溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸などが例示できる。このハロゲン化剤の使用量は、化合物(37)に対して等モル～過剰量、好ましくは等モル～1.2倍モルである。該反応は通常 $0^\circ C \sim$ 溶媒の沸点付近、好ましくは室温～ $40^\circ C$ であり、通常1～10時間程度で終了する。なお、この反応に過酸化ベンゾイル、過酸化水素などの過酸化物のようなラジカル反応開始剤を用いてもよい。

化合物(38)を閉環させて化合物(9c)に導く反応は適当な溶媒中縮合剤の存在下に行なわれる。用いられる縮合剤としては、例えば五酸化リン、フッ化水素、硫酸、ポリリン酸、塩化アルミニウ

(96)

ム、塩化亜鉛などのルイス酸などが挙げられる。溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジオキサンなどのエーテル類、ニトロベンゼン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類などが例示できる。化合物(38)と縮合剤との使用割合は特に限定されないが、通常、前者に対して後者を等モル～10倍モル、好ましくは3～6倍モルとするのがよい。この反応は、通常、50～250℃、好ましくは70～200℃にて20分～6時間程度行なわれる。

〔反応式-XXI〕



酸水素カリウム、炭酸銀などの無機塩基、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムエチラートなどのアルコラート、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリンなどの第三級アミン類が挙げられる。上記反応において反応促進剤としてヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウムなどのヨウ化アルカリ金属を用いてもよい。化合物(9)と化合物(39)との使用割合は特に制限されないが、通常、前者に対して後者を少なくとも等モル、好ましくは1～5モル程度である。

えられる化合物(40)を加水分解すれば化合物(16)に導かれる。この加水分解反応は、例えば塩酸、臭化水素酸などのハロゲン化水素酸類、硫酸、リン酸などの鉱酸類、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩などの

〔式中、R¹、R²、X、A、nおよびカルボステリル骨核の3位と4位間の結合は前記に同じ。R¹⁵は低級アルカノイルを示す〕

上記反応式における化合物(9)と化合物(39)との反応は、好ましくは塩基性化合物を脱ハロゲン化水素剤として用い、適当な溶媒中、室温～200℃、好ましくは室温～150℃にて数時間～15時間程度行なわれる。用いられる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチル、リン酸トリアミド、無水酢酸などが挙げられる。塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭

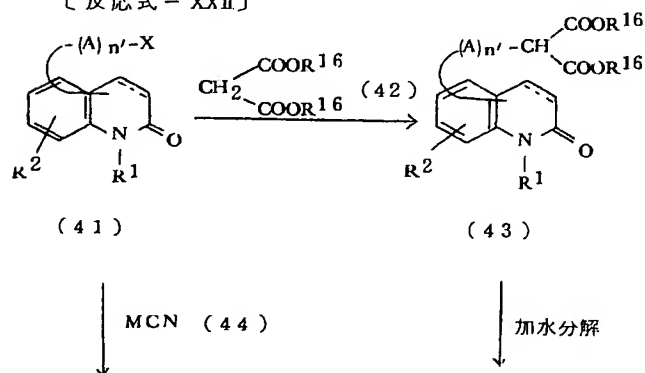
(98)

存在下に、通常、50～150℃、好ましくは70～100℃にて3～24時間程度加熱反応することにより行なわれる。

なお、これら化合物(9)および(16)は、前記反応式-VおよびⅧに示されるN-アルキル化法ならびに反応式-VIおよびIXに示される脱水素反応または還元反応を利用する方法などにより、同様に他の式(9)または(16)の化合物に導くこともできる。

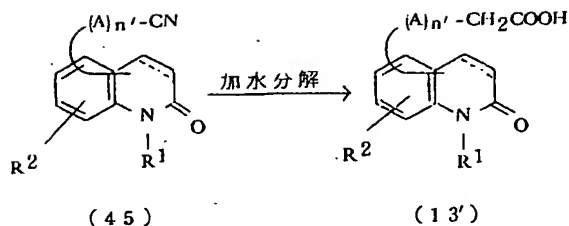
前記反応式-XIの化合物(13)は、例えば、下記反応式-XXIIの方法によつても製造される。

〔反応式-XXII〕



(99)

(100)



〔式中、 R^1 、 R^2 、 A およびカルボスチリル骨核の3位と4位の結合は前記に同じ、 R^{16} は低級アルキル基、 n' は1を示す〕

化合物(41)と化合物(42)との反応は、前記反応式-VIIにおける化合物(9)と化合物(10)との反応と同様の条件下に行なわれる。化合物(43)の加水分解反応は、前記反応式-Iにおける化合物(2)の加水分解反応と同様の条件下で行なわれる。

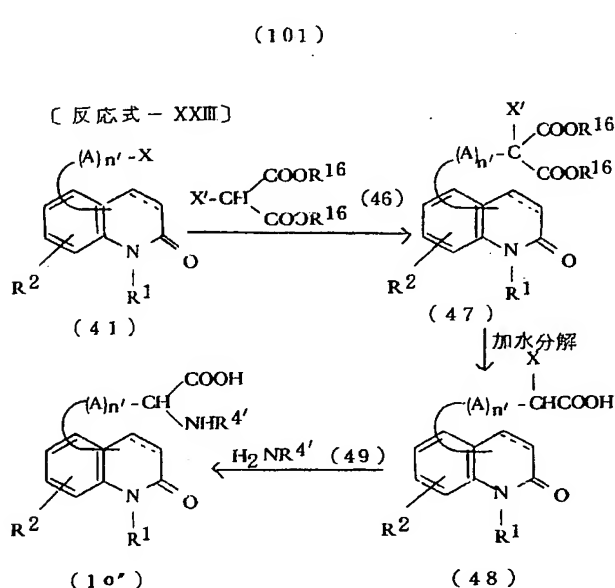
化合物(44)としては、例えばシアン化カリウム、シアン化ナトリウム、シアン化銀、シアン化銅、シアン化カルシウムなどが挙げられる。化合物(41)と化合物(44)との反応は、適当な溶媒中で行なわれる。用いられる溶媒としては、例え

ば水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルカノール類、または水と低級アルカノール類との混合溶媒が挙げられる。化合物(44)の使用量は、化合物(41)に対して少なくとも等モル、好ましくは1~1.5倍モルである。該反応は通常室温~150℃、好ましくは50~120℃付近で、30分~10時間程度行なわれる。

また化合物(45)の加水分解反応も上記化合物(2)の加水分解反応と同様の条件下に行なわれる。

また化合物(13')の所望の炭素数のものは、前記反応式-XIの反応および反応式-XXIIの反応の増炭素反応を適宜組合せて繰返すことにより得られる。

本発明の化合物(1)はまた下記の反応式-XXIIIの方法によつても製造される。



〔式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{4'}$ 、 R^{16} 、 A 、 n' 、 X 、 X' およびカルボスチリル骨核の3位および4位の結合は前記に同じ〕

化合物(41)と化合物(46)の反応は、前記反応式-VIIにおける化合物(9)と化合物(10)との反応と同様の条件下で行なわれる。化合物(47)の加水分解反応は前記反応式-Iにおける化合物(2)の加水分解反応と同様の条件下に行なわれ

る。

化合物(48)と化合物(49)との反応は溶媒中または無溶媒で、塩基性化合物の存在下に行なわれる。用いられる溶媒としては、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコール、ジメチルエーテル、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトンなどの極性溶媒などが挙げられる。使用される塩基性触媒としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、ナトリウムアミド、水素化ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリンなどの有機塩基が挙げられる。該反応は通常室温~200℃、好ましくは室温~150℃で、1~30時間程度行なわれる。また反応系にヨウ化カリウムまたはヨウ化

ナトリウムなどのアルカリ金属ヨウ化物やヘキサメチルリン酸トリアミドなどを加えることにより反応が容易に進行する。上記反応における化合物(49)の使用割合は、化合物(48)に対して、通常、等モル〜大過剰量、好ましくは等モル〜5倍モルである。

本発明化合物は抗潰瘍剤として有用であり、通常、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤などの稀釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)などが挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸などの賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖などの崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油などの崩壊抑制剤、第四級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウムなどの吸収促進剤、グリセリン、デンプンなどの保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸などの吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコールなどの滑沢剤などが例示できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際して

(105)

は、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルクなどの賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノールなどの結合剤、ラミナラン、カンテンなどの崩壊剤などが例示できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリドなどを挙げることができる。注射剤として調製される場合には、液剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、稀釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類などを挙げることができる。なお、

(107)

この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを抗潰瘍剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤などを、更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤などや他の医薬品を該治療剤中に含有せしめてもよい。

(106)

本発明の抗潰瘍剤中に含有されるべき本発明の化合物の量はとくに限定されず広範囲に選択されるが、通常全組成物中1〜70重量%、好ましくは5〜50重量%である。

本発明の抗潰瘍剤の投与方法にはとくに制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度などに応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独であるいはブドウ糖、アミノ酸などの通常の補液と混合して静脈内投与され、さらには必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

—570—

(108)

本発明の抗潰瘍剤の投与量は用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度などにより適宜選択されるが、通常本発明化合物の量は1日当たり体重1 Kg 当り0.6～5.0 mgとするのがよい、また、投与単位形態中に有効成分を10～1000 mg含有せしめるのがよい。

つぎに参考例および実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1

m-アミノ安息香酸100 gをエーテル1 lに懸濁し、室温、攪拌下、β-エトキシアクリル酸クロライド44.6 gを滴下する。この混合物を40℃で5時間反応後、析出物を回収する。結晶を3回水洗、乾燥し、メタノールより再結晶して無色綿状品のm-カルボキシ-N-(β-エトキシアクリロイル)アニリン60 gを得る。融点20.5～20.2℃

参考例2

3-フェニルプロピオン酸メチル50 g、クロ

(109)

ル。結晶を回収し、メタノールより再結晶して淡黄色プリズム晶の3-(4-カルボキシ-2-ニトロフェニル)プロピオン酸メチル26.7 gを得る。融点120.0～122.0℃

参考例4

クロロアセチルクロライド46.7 gのジクロロメタン400 ml溶液に30℃以下で攪拌下、塩化アルミニウム73.5 gを1/3ずつ加える。次に同温度・攪拌下カルボスチリル200 gを加える。その混合液を6時間加熱還流したのち、反応混合物を氷-濃塩酸中に注ぎ、析出する結晶を回収する。これをメタノール、熱メタノールで洗浄して6-クロロアセチルカルボスチリル15.3 gを得る。母液を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、メタノールより再結晶して淡黄色針状品の8-クロロアセチルカルボスチリル35.41 gを得る。融点177.5～179.0℃

参考例5

8-クロロアセチルカルボスチリル30 gとピ

(111)

ロアセチルクロライド51.6 gおよびジクロロメタン250 mlの混合物を0℃に冷却する。0～10℃で攪拌下、塩化アルミニウム122 gを徐々に加える。その後室温で2時間攪拌する。室温で一夜放置後、反応混合物を氷-濃塩酸中に注ぎ、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を水洗、乾燥して、クロロホルムを留去する。残渣にイソプロピルエーテルを加えて結晶化し、結晶を回収し、エタノールより再結晶して無色針状品の3-(4-クロロアセチルフエニル)プロピオン酸メチル53.4 gを得る。融点90.0～92.0℃

参考例3

3-(4-クロロアセチルフエニル)プロピオン酸メチル36.26 gを濃硫酸300 mlに溶解し、発煙硝酸(d=1.52)20.9 gを氷水冷下攪拌しながら滴下する。室温で3時間攪拌したのち、反応混合物を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を水洗、乾燥後、クロロホルムを留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、エーテルを加えて結晶化す

(110)

リジン300 mlを混和し、80～90℃で2.5時間加熱攪拌する。反応液を氷水冷し、析出した結晶を回収し、エーテルで洗浄後、メタノールより再結晶して無色針状品の8-(α-ピリジニウムアセチル)カルボスチリルクロライド40.85 gを得る。融点261.5～264.0℃(分解)

参考例6

m-アミノ安息香酸メチル29.5 gのジエチルエーテル300 ml溶液に、攪拌下17～27℃でβ-エトキシアクリル酸クロライド11.53 gを滴下する。滴下後、室温で1時間攪拌し、析出晶を回収する。エーテル洗浄後、粗結晶をクロロホルムに溶解し、0.5 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄する。乾燥後、クロロホルムを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、ついでメタノールより再結晶して、無色プリズム状品の13.63 gのm-メトキシカルボニル-N-(β-エトキシアクリロイル)アニリンを得る。融点108～110℃

参考例7

(112)

(a) 6 - (α - クロロアセチル) カルボスチリル 60 g をピリジン 0.5 kg に懸濁し、80 ~ 90 °C で2時間攪拌し、続いて氷冷下1時間攪拌する。析出物を濾取し、メタノールより再結晶して無色針状晶の 6 - (α - ピリジニウムアセチル) カルボスチリルクロライド 1/2 水和物 70 g を得る。融点 300 °C 以上

(b) 6 - (α - ピリジニウムアセチル) カルボスチリルクロライド 69.7 g および水酸化ナトリウム 65 g を水 0.6 l に溶解し、60 ~ 70 °C で3時間攪拌する。氷冷下、反応混合物に濃塩酸を加えて、pH \approx 2 とする。析出物を濾取し、DMF より再結晶して淡茶色粉末状晶の 6 - カルボキシカルボスチリル 41.4 g を得る。融点 300 °C 以上

参考例 8

参考例 7 と同様にして適当な出発原料を用いて以下の化合物を得る。

6 - カルボキシ - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル、淡黄色粉末状晶 (ジメチルホルムアミド) 融

(113)

~ 236 °C

参考例 10

m - カルボキシ - N - (β - エトキシアクリロイル) アニリン 8 g を濃硫酸 80 ml に加え、室温で2時間、続いて 50 °C で1時間攪拌する、反応液を氷中に注ぎ、10 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH 3 ~ 4 に調整する。析出物を濾取し、水洗して DMF より再結晶して淡黄色粉末状晶の 5 - カルボキシカルボスチリル 4.26 g を得る。融点 320 °C 以上

NMR (DMSO) δ 6.58 (d , J = 9.5 Hz , 1 H)、7.40 ~ 7.80 (m , 3 H)、8.69 (d , J = 9.5 Hz , 1 H)

参考例 11

3 - (4 - カルボキシ - 2 - ニトロフェニル) プロピオン酸メチル 5 g、2.226 N 水酸化ナトリウムメタノール溶液 8.87 ml、メタノール 100 ml および 5% Pd - C (50% 含水) 1 g を混和し、常温、常圧で接触還元する。触媒を濾去し、母液に濃塩酸を加え pH \approx 1 に調整し、析出する

(115)

点 300 °C 以上

8 - カルボキシカルボスチリル、無色針状晶 (メタノール - クロロホルム)、融点 320 °C 以上、NMR (DMSO) δ 6.57 (d , J = 9.5 Hz , 1 H)、7.25 (t , J = 8.0 Hz , 1 H)、7.94 (d , d , J = 8.0 Hz , 1.5 Hz , 1 H)、7.98 (d , J = 9.5 Hz , 1 H)、8.14 (d , d , J = 8.0 Hz , 1.5 Hz , 1 H)

参考例 9

6 - カルボキシ - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル 10 g および N - ヒドロキシコハク酸イミド 6.0 g をジオキサン 200 ml に懸濁させる。つぎに氷冷攪拌下、ジシクロヘキシルカルボジイミド 12.4 g の 50 ml ジオキサン溶液を滴下する。その混合液を 90 °C で4時間加熱攪拌する。反応終了後、室温まで放冷し、析出物を濾去し、濾液を濃縮乾固し、その残渣をジメチルホルムアミド - エタノールより再結晶して無色リン片状晶のコハク酸イミド 3,4 - ジヒドロカルボスチリル - 6 - カルボキシレート 10.8 g を得る。融点 234.5

(114)

結晶を濾取し、無色針状晶のメタノールより再結晶して、7 - カルボキシ - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル 3.62 g を得る。融点 320 °C 以上

NMR (DMSO) δ 2.33 ~ 2.60 (m , 2 H)、2.77 ~ 3.05 (m , 2 H)、7.21 (d , J = 8.5 Hz , 1 H)、7.38 ~ 7.53 (m , 2 H)、10.15 (s , 1 H)

参考例 12

m - メトキシカルボニル - N - (β - エトキシアクリロイル) アニリン 10 g を濃硫酸 100 ml 中に徐々に加え、室温で2時間、45 °C で4時間攪拌する。反応液を氷中に注ぎ、析出物を濾取、水洗する。得られた粗結晶をメタノール - クロロホルムで再結晶して、6.97 g の 5 - メトキシカルボニルカルボスチリルを得る。融点 277.5 ~ 279.0 °C

参考例 13

5 - カルボキシカルボスチリル 2 g を水 30 ml に懸濁し、それに 10 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて結晶を溶解する。溶液に 10% Pt - C

(116)

500 ㍉を加えて、水素圧 $3 \sim 4 \text{ Kg/cm}^2$ 、 70°C で接触還元する。反応後、触媒を濾去し、濾液に濃塩酸を加えて、 $\text{pH} \approx 1$ とし、析出晶を濾取し、メタノールより再結晶して無色針状品の 5-カルボキシ-3,4-ジヒドロカルボステリル 820 ㍉を得る。融点 $309 \sim 311^\circ\text{C}$

参考例 14

5-カルボキシカルボステリル 2 g をメタノール 100 ml に懸濁し、塩酸ガスをバブルして飽和したのち、3 時間還流する。反応液を半量になるまで濃縮し、析出した結晶を濾取する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、次いでメタノール-クロロホルムより再結晶して無色粉末状品の 5-メトキシカルボニルカルボステリル 230 ㍉を得る。融点 $277.5 \sim 279^\circ\text{C}$

参考例 15

8-(α -ピリジニウムアセチル)カルボステリルクロライド 2 g をメタノール 20 ml に溶解し、これに 1.01 g の DBU を加え、1 時間還流する。反応液を濃縮乾固し、残渣に水、クロロホルム、

(117)

エチルを滴下し、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解する。さらに水を加えたのち、減圧濃縮する。残渣に希硫酸を加え、析出晶を濾取し、メタノールから再結晶して無色プリズム状の 3-ヒドロキシメチルカルボステリル 3.7 g を得る。融点 $238 \sim 239.5^\circ\text{C}$

参考例 18 ~ 22 a

参考例 16 および 17 と同様にして適当な出発原料を用いて次表の化合物を得る。

(119)

1 N 塩酸を加える。クロロホルム層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、乾燥する。クロロホルムを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ついでメタノールより再結晶して無色針状品の 8-メトキシカルボニルカルボステリル 130 ㍉を得る。融点 $140 \sim 142^\circ\text{C}$

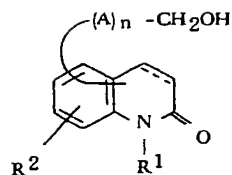
参考例 16

3-ホルミルカルボステリル 34 g をメタノール 800 ml に懸濁する。氷冷撹拌下、水素化ホウ素ナトリウム 7.4 g を少量ずつ添加する。氷冷下、3 時間撹拌を行なう。析出晶を濾取し、メタノールから再結晶して無色プリズム状の 3-ヒドロキシメチルカルボステリル 33.2 g を得る。融点 $238 \sim 239.5^\circ\text{C}$

参考例 17

水素化リチウムアルミニウム 16 g を乾燥テトラヒドロフラン 200 ml に懸濁する。室温で撹拌しながら 3-メトキシカルボニルカルボステリル 16 g を添加する。室温で 5 時間撹拌する。酢酸

(118)



参考例	R ¹	R ²	CH ₂ OHの 置換位置	3,4 位の 結 合	(A) _n	性 状	再結晶溶媒	融 点 (°C)
18	H	6-OCH ₃	3	二重結合	—	淡黄色針状晶	アセトン	196~197
19	H	H	3	一重結合	—	無色プリズム状晶	酢酸エチル- ヘキサン	104.5~105.5
20	H	H	4	二重結合	—	無色針状晶	メタノール- クロロホルム	272~274.5
21	H	H	6	一重結合	—	無色針状晶	アセトン	175.5~177.5
22	H	H	4	一重結合	—	無色針状晶	エーテル	221.5~222.5
22a	H	H	4	二重結合	CH ₂ CH ₂	淡褐色プリズム状晶	エタノール	170~171.5

(120)

参考例 23

3-ヒドロキシメチルカルボステリル 5 g に 4 当量臭化水素酸 50 ml を加えて、70~80°C で 3 時間攪拌する。冷後、析出品を濾取し、メタノールから再結晶して無色針状の 3-ブロムメチルカルボステリル 6 g を得る。融点 218.5~219°C (分解)

参考例 24

3-ヒドロキシメチルカルボステリル 3 g をクロロホルム 100 ml に懸濁する。室温で攪拌しながら塩化チオニル 2 g のクロロホルム 20 ml 溶液を滴下する。室温で 1 時間攪拌する。減圧濃縮し、残渣をメタノールから再結晶して無色針状の 3-クロルメチルカルボステリル 2.9 g を得る。融点 204~205°C

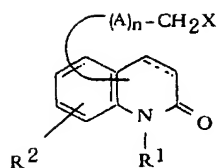
参考例 25

2-クロル-3-クロルメチルキノリン 2.8 g を酢酸 30 ml に溶解し、2 時間還流を行なう。反応液を水にあげ、析出品を濾取する。メタノールから再結晶して無色針状の 3-クロルメチルカル

ボステリル 2.1 g を得る。融点 204~205°C

参考例 26~39

参考例 23~25 と同様にして適当な出発原料を用いて次表の化合物を得る。



参考例	R ¹	R ²	X	CH ₂ Xの 置換位置	3,4位の 結 合	(A) _n	性 状	再結晶溶媒	融点(°C)
26	H	6-OCH ₃	Br	3	二重結合	—	淡黄色針状晶	アセトン	212~212.5
27	H	H	Br	3	一重結合	—	無色針状晶	酢酸エチル- ヘキサン	138~140.5
28	H	H	Cl	4	二重結合	—	〃	メタノール- クロロホルム	252~254
29	H	H	Br	4	〃	—	〃	メタノール- クロロホルム	265~266
30	H	H	Br	6	一重結合	—	〃	アセトン	190~191(分解)
31	C ₂ H ₅	H	Br	4	二重結合	—	褐色針状晶	エタノール	127~130
32	H	6-OCH ₃	Br	4	〃	—	黄色針状晶	エタノール	248~250.5(分解)
33	H	8-Cl	Br	4	〃	—	褐色針状晶	エタノール- クロロホルム	206~208

(123)

つづき

参考例	R ¹	R ²	X	CH ₂ Xの 置換位置	3,4位の 結 合	(A) _n	性 状	再結晶溶媒	融点(°C)
34	H	8-C ₂ H ₅	Br	4	二重結合	—	褐色粉末状晶	DMF-水	195~200
35	H	H	Cl	3	〃	CH ₂	無色針状晶	エタノール	165.5~166
36	H	H	Cl	4	〃	CH ₂	褐色プリズム状晶	エタノール	186~187
37	CH ₃	H	Br	3	〃	CH ₂	—	—	95~100
38	H	H	Br	4	〃	CH ₂	褐色針状晶	エタノール	173~174
39	H	H	Br	4	〃	CH ₂ CH ₂	無色針状晶	エタノール	155~156

(124)

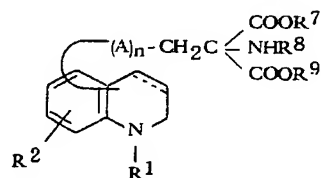
参考例 40


ナトリウム 1.5 g と乾燥エタノール 150 ml とからナトリウムエチラートをつくる。これにアセトアミドマロン酸ジエチル 12 g を加えて室温で 1 時間攪拌する。4-ブロムメチルカルボスチリル 12 g を加えて、2 時間還流を行なう。エタノールを留去し、残渣に水を加え、析出晶を濾取する。エタノールから再結晶して無色プリズム状のエチル 2-アセトアミド-2-カルボエトキシ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオネート 13 g を得る。融点 224~226 °C (分解)

参考例 41~58

参考例 40 と同様にして適当な出発原料を用いて次表の化合物を得る。

(125)



参考例	R ¹	R ²	R ⁷	R ⁸	R ⁹	CH ₂ C $\begin{cases} \text{CO}_2\text{R}^7 \\ \text{NHR}^8 \\ \text{CO}_2\text{R}^9 \end{cases}$ の置換位置	(A) _n
41	H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	3	—
42	CH ₃	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	3	—
43	H	6-OCH ₃	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	3	—
44	CH ₃	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	—
45	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	—
46	-CH ₂ CH=CH ₂	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	—
47	-CH ₂ C≡CH	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	—
48	-CH ₂ - 	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	—

(126)

つづき

参考例	R ¹	R ²	R ⁷	R ⁸	R ⁹	$\text{CH}_2\text{C} \begin{array}{l} \text{CO}_2\text{R}^7 \\ \text{NHR}^8 \\ \text{CO}_2\text{R}^9 \end{array}$ の置換位置	(A) _n
49	H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	5	—
50	H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	6	—
51	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	3	—
52	C ₄ H ₉ (n)	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	—
53	H	8-CH ₃	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	—
54	H	8-Cl	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	—
55	H	8-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	—
56	H	6-OCH ₃	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	—
57	H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	CH ₂ CH ₂
58	H	H	C ₂ H ₅	COCH ₃	C ₂ H ₅	4	CH ₂

(127)

つづき

参考例	3,4位の 結 合	性 状	再結晶溶媒	融 点 (°C)	塩
41	二重結合	無色プリズム状晶	エタノール	228~230 (分解)	—
42	〃	無色鱗片状晶	エタノール	190.5~192	—
43	〃	白色粉末状晶	酢酸エチル	207~209 (分解)	—
44	〃	無色針状晶	エタノール	191~192.5	—
45	〃	〃	エタノール	204~205	—
46	〃	無色プリズム状晶	エタノール	176~178.5	—
47	〃	白色粉末状晶	エタノール	161~163	—
48	〃	〃	エタノール	155~157	—

(128)

つづき

参考例	3,4位の 結 合	性 状	再結晶溶媒	融 点 (°C)	塩
49	二重結合	無色粒状晶	エタノール	210~213 (分解)	1/2H ₂ O
50	一重結合	無色粉末状晶	エタノール	264~265 (分解)	—
51	二重結合	無色針状晶	リグロイン- エタノール	153~154	—
52	"	無色プリズム状晶	リグロイン	107~110	—
53	"	"	エタノール	211.5~212.5	—
54	"	無色針状晶	エタノール	188~190	—
55	"	無色プリズム状晶	エタノール	192.5~195	—
56	"	"	エタノール	207~208.5	—
57	"	"	エタノール	156~158	—
58	"	無色針状晶	エタノール	182~183	—

(129)

参考例59

エチル2-アセトアミド-2-カルボエトキシ-3-(2-キノロン-3-イル)プロピオネート5.6gをテトラヒドロフラン150mlに溶解する。これに室温で攪拌しながら50%油性水素ナトリウム0.8gを加える。ヨウ化メチル4.5gを滴下し、室温で3時間攪拌する。減圧濃縮し、残渣を水にあげて析出晶を回収する。エタノール水から再結晶して無色鱗片状のエチル2-アセトアミド-2-カルボエトキシ-3-(1-メチル-2-キノロン-3-イル)プロピオネート3.5gを得る。融点190.5~192°C

上記参考例59と同様にして前記参考例45、48、51、52および57の化合物を得る。

参考例60

水素化リチウムアルミニウム1.9gを乾燥テトラヒドロフラン100mlに懸濁する。これに室温で攪拌しながら3-カルボキシカルボステリル1.9gを添加する。室温で一晩攪拌を行なう。過剰の水素化リチウムアルミニウムを、酢酸エチルを滴

下して分解する。希硫酸を加えて酸性とする。テトロヒドロフランを減圧留去後、析出してくる結晶を回収する。メタノールから再結晶して無色プリズム状の3-ヒドロキシメチルカルボステリル0.5gを得る。融点238~239.5°C。

上記参考例60と同様にして適当な出発原料を用いて、前記参考例18~22の化合物を得る。

参考例61

アセト酢酸アニリド30gをクロロホルム30mlに溶解する。これに室温で攪拌しながら臭素27gのクロロホルム30ml溶液を滴下する。滴下後、30分還流を行なう。減圧濃縮し、残渣を濃硫酸70ml中に攪拌しながら添加する。内温を70~75°Cに保ちながら加え、95°Cで30分攪拌する。反応液を氷水にあげて析出晶を回収する。メタノール-クロロホルムから再結晶して無色針状の4-ブロムメチルカルボステリル20gを得る。融点265~266°C

上記参考例61と同様にして、適当な出発原料を用いて前記参考例23、24、26~28およ

び30～37の化合物を得る。

参考例62

3-クロルメチル-6-メトキシカルボスチリル2.2gを無水酢酸20mlに溶解する。これに酢酸カリウム12gを加えて、60～70℃で3時間撹拌を行なう。反応液を氷水にあげて、析出品を回収する。アセトンから再結晶して、無色プリズム状の3-アセトキシメチル-6-メトキシカルボスチリル2gを得る。融点166～168℃

参考例63

3-アセトキシメチルカルボスチリル2gを水酸化ナトリウム0.6gを含むメタノール30mlに溶解し、3時間還流を行なう。メタノールを留去後、残渣に水を加え、析出品を回収する。アセトンから再結晶して淡黄色針状の3-ヒドロキシメチル-6-メトキシカルボスチリル1.3gを得る。融点196～197℃

上記参考例63と同様にして適当な出発原料を用いて、参考例16および19～22の化合物を得る。

(132)

状の3-カルボキシカルボスチリル1.2gを得る。融点300℃以上

参考例65

イサチン60gに無水酢酸140mlを加えて4時間還流を行なう。冷後、析出品を回収し、エーテルで洗浄し、N-アセチルイサチン58gを得る。

水酸化ナトリウム30gを水1.5ℓに溶解する。これに上記N-アセチルイサチン58gを加えて1時間還流を行なう。すこし冷却し、活性炭を加え、30分還流する。熱時活性炭を除去する。母液を冷却し、6規定塩酸でpH 3～4とする。析出してくる結晶を回収し、水で洗浄後、乾燥して、4-カルボキシカルボスチリル45gを得る。融点300℃以上

参考例66

(a) N,N-ジメチルホルムアミド96mlに氷冷撹拌下、オキシ塩化リン322mlを滴下する。同温度でアセトアニリド67.5gを加え、75℃で18.5時間撹拌を行なう。反応液を氷にあげて析

参考例64

(a) 四つ口フラスコに水175mlと硫酸第一鉄7水和物10.5g、濃塩酸0.5mlおよびo-ニトロベンズアルデヒド6gをはかり、水浴上で90℃に加熱する。撹拌しながら濃アンモニア水25mlを一度に加える。さらに2分毎にアンモニア水30mlを3度に分けて加える。添加終了後、直ちに水蒸気蒸留を行なう。留液250mlを二度集める。最初の留液を冷却し、析出品を回収する。母液と二番目の留液をあわせて、食塩で飽和し、エーテル抽出を行なう。エーテル溶液は硫酸ナトリウムで乾燥し、エーテルを留去する。残渣とさきの結晶とをあわせて乾燥し、黄色鱗片状のo-アミノベンズアルデヒド2.9gを得る。融点38～39℃

(b) マロン酸2gをピリジン15mlに溶解する。これにo-アミノベンズアルデヒド1.2gとピペリジン2mlを加え、90℃で5時間撹拌する。反応液を塩酸水溶液にあげて析出品を回収する。メタノール-クロロホルムから再結晶して無色針

(133)

状の2-クロル-3-ホルミルカルボスチリル55.2gを得る。融点149～151℃

(b) 2-クロル-3-ホルミルキノリン37gに4規定塩酸600mlを加えて1時間還流する。冷後、析出品を回収し、エタノール-クロロホルムから再結晶して淡黄色針状品の3-ホルミルカルボスチリル34gを得る。融点308～309℃

(c) 3-ホルミルカルボスチリル2.7gをテトラヒドロフラン150mlに溶かし、これに室温で撹拌しながら50%油性水酸化ナトリウム0.8gを加える。ヨウ化メチル4.5gを滴下し、室温で3時間撹拌する。減圧濃縮し、残渣を氷にあげて析出品を回収する。これをエタノールから再結晶して黄褐色針状品の1-メチル-3-ホルミルカルボスチリル1.7gを得る。融点211～214℃

参考例67

N,N-ジメチルホルムアミド11.6mlに0℃で

(134)

(135)

撈拌しながらオキシ塩化リン6.4.4 mlを滴下する。
同温度でN-フェニル-3-クロルプロピオンア
ミド18.4 gを加える。75~80℃で10時間
撈拌する。反応液を氷水にあげて、析出晶を沝取
する。エタノールから再結晶して無色プリズム状
の2-クロル-3-クロルメチルキノリン6.7 g
を得る。融点116~118℃

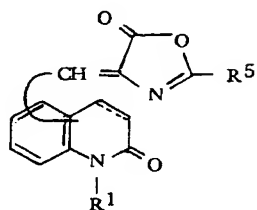
参考例68

4-ホルミルカルボステリル17 g、N-アセ
チルグリシン18 g、無水酢酸ナトリウム7 gお
よび無水酢酸100 mlとを110℃で加温して均
一溶液とし、さらに1.5時間還流する。冷却後、
冷水に加え、析出晶を沝取する。冷水で洗浄し、
エタノール-クロロホルムから再結晶して4-(
1,2-ジヒドロ-2-オキソ-4-キノリリデン
) - 2-メチル-5-オキサゾロン・1/2 H₂O
10 gを得る。融点275~277℃(分解)

参考例69~70

参考例65と同様にして適当な出発物質を用い
て次表の化合物を得る。

(136)



参考例	R ¹	R ⁵	置 換 位 置	3 位と4位 の 結 合	性 状 (再結晶溶媒)	融 点(℃)	水 和
69	CH ₃		3	二重結合	橙色針状晶 (エタノール-クロロホルム)	265~266 (分 解)	1/2H ₂ O
70	CH ₃	-CH ₃	3	二重結合	赤褐色針状晶 (エタノール)	200~203 (分 解)	-

(137)

実施例 1

エチル 2-アセトアミド-2-カルボキシ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオネート 5 g に 20% 塩酸 150 ml を加えて 9 時間還流を行なう。減圧濃縮し、残渣をエタノール-水から再結晶して無色プリズム状の 2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸塩酸塩-水合物 3.2 g を得る。融点 220~225°C (分解)

実施例 2

2-アミノ-3-(2-キノロン-3-イル)プロピオン酸塩酸塩 1.6 g と炭酸カリウム 2.4 g とをアセトン 60 ml と水 30 ml とに溶解する。これに氷冷攪拌しながら塩化 p-クロルベンゾイル 1.2 g のアセトン 10 ml 溶液を滴下する。氷冷下 2 時間攪拌する。アセトンを留去後、残渣に水を加えて不溶物を沝去する。沝液を塩酸で酸性とし、析出晶を沝取する。エタノール-水から再結晶して、白色粉末状の 2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-3-イル)プロピオン酸 1.5 g を得る。融点 270~271.

(138)

反応液を氷水にあけて、析出晶を沝取する。結晶を N-水酸化ナトリウム水溶液に溶解後、10% 塩酸で酸性とし、析出晶を沝取する。結晶を乾燥後、クロロホルムで洗浄する。メタノール-水から再結晶して淡黄色粉末状の 2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(6-ヒドロキシ-2-キノロン-3-イル)プロピオン酸 1.5 g を得る。融点 223~227°C (分解)

実施例 5

2-アミノ-3-(2-キノロン-3-イル)プロピオン酸 1.2 g、DCC 1.3 g および p-クロル安息香酸 1.0 g をジオキサン 10 ml に懸濁させ、60~70°C で 5 時間攪拌する。反応終了後、溶媒を留去し、エーテルを加えて析出晶を沝去する。沝液を濃縮後、残渣にクロロホルムを加えて溶解し、水および飽和食塩水で洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。エタノール-水から再結晶して、白色粉末状の 2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-3-イル)プロピオン酸 350 mg を得る。

(140)

5°C (分解)

実施例 3

2-アミノ-3-(6-メトキシ-2-キノロン-3-イル)プロピオン酸塩酸塩 1.5 g を水酸化ナトリウム 0.8 g の水 25 ml 溶液に溶解する。氷冷下塩化 p-クロルベンゾイル 1 g を滴下し、攪拌する。薄層クロマトグラフィにより原料が消失するまで N-水酸化ナトリウム水溶液および酸クロリドを適時加える。反応終了後、塩酸酸性とし、析出晶を沝取する。エーテルで洗浄したのち、メタノール-水より再結晶して、黄色粉末状の 2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(6-メトキシ-2-キノロン-3-イル)プロピオン酸 0.7 g を得る。融点 234.5~236°C (分解)

実施例 4

2-アミノ-3-(6-ヒドロキシ-2-キノロン-3-イル)プロピオン酸塩酸塩 2 g を 1-メチル-2-ピロリドン 50 ml に懸濁し、3-(4-クロルベンゾイル)ベンズオキサゾリン-2-チオン 2.2 g を加えて室温で 3 日間攪拌する。

(139)

融点 270~271.5°C (分解)

実施例 6

2-アミノ-3-(2-キノロン-3-イル)プロピオン酸 1.2 g およびトリエチルアミン 0.8 ml をテトラヒドロフラン 10 ml に懸濁させ、室温攪拌下にジエチルクロロホスフェート 1.0 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を滴下し、室温で 3 時間攪拌する。このものに p-クロル安息香酸 1.0 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を滴下し、室温でさらに 10 時間攪拌する。反応終了後、析出晶を沝去し、沝液を濃縮して、残渣に飽和重ソウを注ぎ、クロロホルム抽出する。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。エタノール-水から再結晶して、白色粉末状の 2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-3-イル)プロピオン酸 0.9 g を得る。融点 270~271.5°C (分解)

実施例 7

p-クロル安息香酸 4.84 g およびトリエチル

(141)

アミン 4 ml のジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に、イソブチルクロロホルメート 3.87 g のジメチルホルムアミド 2 ml 溶液を滴下する。室温で 30 分間攪拌後、2-アミノ-3-(2-キノロン-3-イル)プロピオン酸 6.03 g のジメチルホルムアミド 3 ml 溶液を滴下し、室温で 30 分、続いて 50 ~ 60 °C で 1 時間攪拌する。反応混合物を多量の飽和食塩水に注ぎ込み、クロロホルム抽出し、水洗後乾燥する。溶媒を留去して得られる粗結晶をエタノール-水から再結晶して、白色粉末状の 2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-3-イル)プロピオン酸 3.7 g を得る。融点 270 ~ 271.5 °C (分解)

実施例 8

エタノール 100 ml にエチル p-クロルベンゾエート 1.66 g、ナトリウムエチラート 0.5 g および 2-アミノ-3-(2-キノロン-3-イル)プロピオン酸 2.09 g を加えてオートクレープ中、110 気圧、140 ~ 150 °C にて 6 時間反応させる。冷後、反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロ

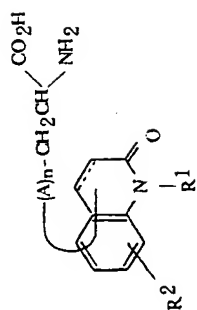
(142)


ロホルム 200 ml に溶解させ、1%炭酸カリウム水溶液、希塩酸および水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、エタノール-水から再結晶して、白色粉末状の 2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-3-イル)プロピオン酸 300 mg を得る。融点 270 ~ 271.5 °C (分解)

実施例 9 ~ 32

実施例 1 と同様にして、適当な出発原料を用いて、次表の化合物を得る。

(143)



実施例	R ¹	R ²	側鎖 -CH ₂ CH- の置換位置	(A) _n	3, 4 位の 結合	性 状	再結晶溶媒	融 点 (°C)	塩
9	H	H	3	-	二重結合	白色粉末状晶	メタノール-アセトン	271~272 (分解)	HCl
10	CH ₃	H	3	-	"	白色粒状晶	エタノール	218~225 (分解)	HCl
11	H	6-OCH ₃	3	-	"	無色粉末状晶	水	293~295 (分解)	HCl·1/2 H ₂ O
12	H	6-OH	3	-	"	黄色粉末状晶	水	300 以上	HBr
13	H	H	4	-	一重結合	無色粉末状晶	エタノール-エーテル	237~238 (分解)	HCl·4H ₂ O
14	CH ₃	H	4	-	二重結合	無色プリズム状晶	エタノール	175~178 (分解)	HCl·H ₂ O
15	C ₂ H ₅	H	4	-	"	白色粉末状晶	メタノール	255~260 (分解)	HCl
16	-CH ₂ CH=CH ₂	H	4	-	"	無色プリズム状晶	エタノール	166~171 (分解)	HCl·H ₂ O
17	-CH ₂ C≡CH	H	4	-	"	白色粉末状晶	メタノール	218~221 (分解)	H ₂ O
18	-CH ₂ - 	H	4	-	"	"	エタノール	166~169 (分解)	HCl
19	H	H	5	-	"	無色粉末状晶	水	300 以上	HCl
20	H	8-OCH ₃	5	-	"	"	水	257~260 (分解)	HCl·H ₂ O
21	H	8-OH	5	-	"	"	メタノール-エーテル	290~292 (分解)	HBr·1/2 H ₂ O
22	H	H	6	-	一重結合	無色粒状晶	メタノール-エーテル	283~285 (分解)	HCl
23	H	H	3	-	"	白色粉末状晶	エタノール	208~210 (分解)	HCl

(144)

つづき

実施例	R ¹	R ²	側鎖 -CH ₂ CH(CO ₂ H) NH ₂ の置換位置	(A) _n	3, 4 位の 結 合	性 状	再結晶溶媒	融 点 (°C)	塩
24	C ₂ H ₅	H	3	-	二重結合	白色粉末状晶	エタノール	244~246 (分解)	HCl
25	C ₄ H ₉ (n)	H	4	-	"	"	エタノール	168~170 (分解)	HCl·2/3H ₂ O
26	H	8-CH ₃	4	-	"	"	エタノール	229~231 (分解)	HCl·2/3H ₂ O
27	H	6-OCH ₃	4	-	"	"	エタノール	246~248 (分解)	HCl·2/3H ₂ O
28	H	8-Cl	4	-	一重結合	"	エタノール	260~261 (分解)	HCl
29	H	8-C ₂ H ₅	4	-	二重結合	"	エタノール	320 以上	HCl·1/3H ₂ O
30	H	6-OH	4	-	"	"	DMF-水	300 以上	HCl
31	CH ₃	H	3	CH ₂ CH ₂	"	"		*	
32	H	H	4	CH ₂	"	"	水	296~298 (分解)	HCl

*)NMR (DMSO) : 8.60 (2H, brs), 7.00-8.00 (4H, m), 6.52 (1H, s), 3.80-4.10 (1H, m),
2.70-3.10 (2H, m), 1.50-2.20 (4H, m)

(145)

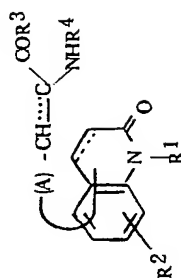
実施例 33

2-アミノ-3-(1-エチル-2-キノロン-4-イル)プロピオン酸塩酸塩 3.0 g と炭酸カリウム 5.5 g とをアセトン 100 ml と水 50 ml とに溶解する。これに、氷冷撹拌下、塩化p-クロルベンゾイル 2.2 g を滴下し、3時間撹拌する。アセトンを留去後、残留物を水でうすめて塩酸で酸性とする。析出晶をエタノール-水から再結晶したのち、水酸化ナトリウム 1 g を含むメタノール 100 ml と水 50 ml に溶解する。濃塩酸で酸性とし、冷蔵庫に放置する。析出晶を濾取して白色粉末の 2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(1-エチル-2-キノロン-4-イル)プロピオン酸水和物 2.4 g を得る。融点 263~264.5 °C (分解)、NMR (DMSO) δ : 1.17 (3H, t, J=7Hz)、3.00~3.70 (2H, m)、4.18 (2H, q, J=7Hz)、4.50~5.80 (1H, m)、6.53 (1H, s)、7.10~8.00 (8H, m)、8.88 (1H, d, J=7.5Hz)

実施例 34 ~ 127

実施例 2 および 5 ~ 8 と同様にして適当な出発原料を用いて次表の化合物を得る。

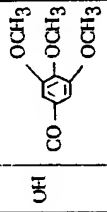
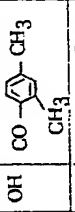
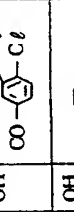
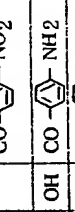
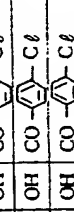
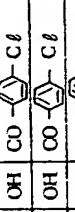
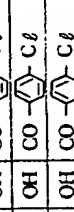
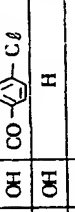
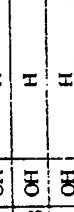

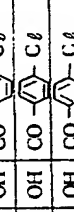

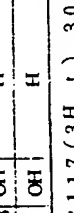


(146)



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(A)-CH=CH-C(=O) の置換位置	(A) ⁿ	3,4位の 結合	CH=CH	性 状	再結晶溶媒	融 点 (°C)	塩
34	H	H	OH	COCH ₃	3	-	二重結合	CH ₂ CH	淡黄色粉末状	水	228~231 (分解)	-
35	H	H	OH	COC ₂ H ₅	3	-	"	"	白色粉末状	水	212~215 (分解)	-
36	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅	3	-	"	"	"	メタノール	261~264 (分解)	-
37	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅	3	-	"	"	"	エタノール	255~257.5 (分解)	-
38	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -Cl	3	-	一重結合	"	無色アリス状	酢酸エチル-ヘキサン	2015~2035 (分解)	-
39	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NHcbz*	3	-	二重結合	"	白色粉末状	エタノール-エーテル	190~192 (分解)	-
40	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	3	-	"	"	"	メタノール	250~253 (分解)	-
41	CH ₃	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -Cl	3	-	"	"	"	エタノール	246~247.5 (分解)	-
42	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -OCH ₃	3	-	"	"	"	エタノール	249~251 (分解)	-
43	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅	4	-	"	"	無色アリス状	エタノール	280~282 (分解)	H ₂ O
44	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -Cl	4	-	"	"	白色粉末状	メタノール-クロロホルム	288~290 (分解)	1/2H ₂ O
45	H	H	OCH ₃	CO-C ₆ H ₅ -Cl	4	-	"	"	白色針状	メタノール-クロロホルム	275~276.5 (分解)	1/2H ₂ O
46	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NHcbz*	4	-	"	"	白色粉末状	メタノール	250~252 (分解)	1/2H ₂ O
47	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	4	-	"	"	白色粉末状	メタノール	270~271 (分解)	H ₂ O · 1/2H ₂ O
48	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -Cl	4	-	一重結合	"	"	メタノール-水	256~257 (分解)	-
49	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -Cl	4	-	二重結合	"	無色針状	メタノール-水	265~267 (分解)	-
50	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -Cl	4	-	"	"	白色粉末状	メタノール-水	270.5~271.5 (分解)	1/4H ₂ O
51	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -Br	4	-	"	"	"	DMF ^Δ -水	287~288.5 (分解)	1/2H ₂ O
52	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -OCH ₃	4	-	"	"	"	アセトン-水	259~261 (分解)	-

(147)








(つづき)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 (A) _n -CH ₂ -C の置換位置	(A) _n	3,4位の 結合	CH ₂ -C	性	再結晶溶媒	融点(°C)	塩
53	H	H	OH		4	-	二重結合	CH ₂ CH	白色粉末状	メタノール	256~258 (分解)	-
54	H	H	OH		4	-	"	"	"	DMF-水	287~289 (分解)	1/2H ₂ O
55	H	H	OH		4	-	"	"	"	DMF-水	278~280 (分解)	-
56	H	H	OH		4	-	"	"	"	DMF-水	290~291 (分解)	-
57	H	H	OH		4	-	"	"	"	DMF-水	240~242 (分解)	-
58	CH ₃	H	OH		4	-	"	"	無色針状	エタノール	247~249 (分解)	-
59	C ₂ H ₅	H	OH		4	-	"	"	無色プリズム状	エタノール	134~138	1/2H ₂ O*
60	-CH ₂ CH=CH ₂	H	OH		4	-	"	"	淡黄色粉末状	酢酸エチル	130~135	-
61	-CH ₂ C≡CH	H	OH		4	-	"	"	無色針状	メタノール-水	271~272 (分解)	H ₂ O
62	-CH ₂ - 	H	OH		4	-	"	"	白色粉末状	メタノール-水	230~231 (分解)	H ₂ O
63	H	H	OH		5	-	"	"	無色針状	DMF-水	300 以上	-
64	H	8-OCH ₃	OH		5	-	"	"	淡黄色粉末状	DMF-水	299~300 (分解)	-
65	H	8-OH	OH		5	-	"	"	無色粉末状	DMF-水	300 以上	-
66	H	H	OH		6	-	一重結合	"	"	エタノール	251~252 (分解)	-
67	H	H	OH	H	3	-	二重結合	"	白色粉末状	メタノール-アセトン	271~272 (分解)	HCl
68	CH ₃	H	OH	H	3	-	"	"	白色粒状	エタノール	218~225 (分解)	HCl
69	H	6-OCH ₃	OH	H	3	-	"	"	無色粉末状	水	293~295 (分解)	HCl, 1/2H ₂ O
70	H	6-OH	OH	H	3	-	"	"	黄色粉末状	水	300 以上	HBr

*) NMR δ (DMSO): 1.17 (3H, t), 3.00-3.70 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7Hz), 4.50-5.80 (1H, m), 6.53 (1H, s), 7.10-8.00 (8H, m), 8.88 (1H, d, J=7.5Hz)

(148)

(つづき)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(A) _n -CH=CH-C< の置換位置	(A) _n	3,4位の 結合	CH=CH<	性	再結晶溶媒	融点 (°C)	塩
71	H	H	OH	H	4	-	一重結合	CH ₂ CH	無色粉末状	エタノール-エタノール	237~238 (分解)	HCℓ・1/4H ₂ O
72	H	H	OH	H	4	-	二重結合	"	無色ブリス状	エタノール-水	220~225 (分解)	HCℓ・H ₂ O
73	CH ₃	H	OH	H	4	-	"	"	"	エタノール	175~178 (分解)	HCℓ・H ₂ O
74	C ₂ H ₅	H	OH	H	4	-	"	"	白色粉末状	メタノール	255~260 (分解)	HCℓ
75	-CH ₂ CH=CH ₂	H	OH	H	4	-	"	"	無色ブリス状	エタノール	166~171 (分解)	HCℓ・H ₂ O
76	-CH ₂ C≡CH	H	OH	H	4	-	"	"	白色粉末状	メタノール	218~221 (分解)	H ₂ O
77	-CH ₂ - 	H	OH	H	4	-	"	"	"	エタノール	166~169 (分解)	HCℓ
78	H	H	OH	H	5	-	"	"	無色粉末状	水	300 以上	HCℓ
79	H	8-OCH ₃	OH	H	5	-	"	"	"	水	257~260 (分解)	HCℓ・H ₂ O
80	H	8-OH	OH	H	5	-	"	"	"	メタノール-エタノール	290~292 (分解)	HBr・1/2H ₂ O
81	H	H	OH	H	6	-	一重結合	"	無色粒状	メタノール-エタノール	283~285 (分解)	HCℓ
82	H	8-OCH ₃	OH	COCH ₃	5	-	二重結合	CH=CH<	無色針状	エタノール	264~265 (分解)	1/2H ₂ O
83	H	6-OCH ₃	OH	CO-  -Cl	3	-	"	CH ₂ CH	黄色粉末状	メタノール-水	2345~236 (分解)	-
84	H	6-OH	OH	CO-  -Cl	3	-	"	"	淡黄色粉末状	メタノール-水	223~227 (分解)	-
85	H	H	OH	H	3	-	一重結合	"	白色粉末状	エタノール	208~210 (分解)	HCℓ
86	H	H	OH	CO-  -CH ₃	4	-	二重結合	"	"	エタノール-水	284~286 (分解)	1/2H ₂ O
87	H	H	OH	CO-  -OCH ₃ OCH ₃	3	-	"	"	"	エタノール-水	200~205 (分解)	1/4H ₂ O
88	H	H	OC ₂ H ₅	CO-  -OCH ₃	3	-	"	"	"	酢酸エチル-エタノール	206~208.5	-
89	H	H	OH	CO-  -Cl	3	-	"	"	淡黄色粉末状	DMF-水	278~279 (分解)	-


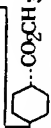

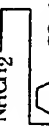










(149)

(つづき)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(A) _n -CH=CH-C< (A) _n の置換位置	3,4位の 結合	性	再結晶溶媒	融点 (°C)	塩
90	H	H	OH		4	二重結合	CH ₂ CH 白色粉末状	水	281~282 (分解)	-
91	H	H	OH		4	"	"	エタノール	305.5~306.5 (分解)	2/3H ₂ O
92	H	H	OH		4	"	淡黄色粉末状	エタノール	271.5~272.5 (分解)	H ₂ O
93	H	8-CH ₃	OH		4	"	"	DMF-水	278~279 (分解)	-
94	H	H	OH		4	"	白色粉末状	水	320 (分解)	-
95	H	H	OH		4	"	"	メタノール	261~263 (分解)	1/2H ₂ O
96	H	H	OH		4	"	"	エタノール	298~299 (分解)	1/2H ₂ O
97	H	H	OH		4	"	"	エタノール-水	283~286 (分解)	1/2H ₂ O
98	H	H	OH		4	"	"	エタノール-水	280.5~282.5 (分解)	H ₂ O
99	CH ₃	H	OH		3	"	淡黄色粉末状	エタノール	234.5~236 (分解)	-
100	C ₂ H ₅	H	OH		3	"	白色粉末状	エタノール	208~211	-
101	C ₂ H ₅	H	OH		4	"	"	エタノール	226~228 (分解)	-








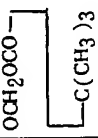




(150)

(つづき)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	例 鎖 -(A) _n -CH=CH-C<(A) _m の置換位置	3, 4 位の 結合	CH=CH<	性 状	再結晶溶解	融 点 (°C)	塩
102	H	H	NH ₂	CO-  -Cl	4	二重結合	CH ₂ CH	淡褐色粉末状	DMF-水	300 以上	-
103	H	H	NHCH ₂ -  -CO ₂ CH ₃	CO-  -Cl	4	"	"	白色粉末状	DMF-水	298~299 (分解)	-
104	H	H	NHCH ₂ -  -CO ₂ H	CO-  -Cl	4	"	"	"	DMF-水	303~305 (分解)	-
105	CH ₃	H	OH	COCH ₃	3	"	CH=CH<	黄褐色粉末状	エタノール-クロロホルム	241.5~242.5 (分解)	-
106	H	H	OH	CO-  -Cl	3	"	"	白色粉末状	エタノール-水	275~280 (分解)	1/2 H ₂ O
107	C ₂ H ₅	H	OH	CO- 	4	"	CH ₂ CH	無色針状	エタノール-水	220.5~222 (分解)	-
108	C ₂ H ₅	H	OH	CO- 	4	"	"	白色粉末状	酢酸エチル-ヘキサン	135~137 (分解)	1/3 H ₂ O
109	C ₄ H ₉ (m)	H	OH	CO-  -Cl	4	"	"	無色プリズム状	エタノール-水	180.5~182	-
110	CH ₃	H	OH	CO-  -Cl	3	"	CH=CH<	淡黄色針状	エタノール-クロロホルム	258~260 (分解)	-
111	C ₂ H ₅	H	OH	COCH ₂ -  -Cl	4	"	CH ₂ CH	白色粉末状	エタノール	212.5~214 (分解)	-
112	CH ₃	H	OH	CO- 	4	"	"	"	エタノール-水	227.5~229 (分解)	-
113	H	H	OH	CO-  -CH ₂ - 	4	"	"	"	DMF-水	254~256 (分解)	1/2 H ₂ O

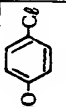
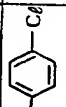
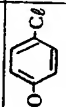
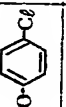
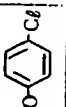
(151)

(つづき)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(A) _n -CH ₂ -C< の置換位置	(A) _n	3,4位の 結合	CH ₂ -C<	性	再結晶溶媒	融点 (°C)	塩
114	H	H	OH	CO- 	4	-	二重結合	CH ₂ CH	白色粉末状	エタノール-水	293.5~294.5 (分解)	1/4 H ₂ O
115	H	H	OH	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール-水	279~280 (分解)	1/2 H ₂ O
116	H	H	OH	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール-水	284~285.5 (分解)	2/3 H ₂ O
117	H	H	OH	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール-水	276~277 (分解)	1/2 H ₂ O
118	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール	202.5~204.5	-
119	H	H	OCH ₂ CO- 	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール-クロロホルム	256~257.5 (分解)	-
120	H	H	OCH ₂ OCO- 	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール	217~220 (分解)	-
121	H	8-Cl	OH	CO- 	4	-	"	"	淡黄色プリ ス状	エタノール- クロロホルム	261~262 (分解)	-
122	H	6-OH	OH	CO- 	4	-	"	"	淡褐色粉末状	DMF-水	315.5~318 (分解)	1/2 H ₂ O
123	H	6-OCH ₃	OH	CO- 	4	-	"	"	白色粉末状	エタノール-水	294~295 (分解)	-

(152)

(つづき)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(Al)n-CH ₂ -C< の置換位置	(Al)n	3,4位の 結合	CH ₂ -C<	性	再結晶溶媒	融点(°C)	備
124	H	8-C ₂ H ₅	OH		4	-	二重結合	CH ₂ OH	白色粉末状	エタノール-水	294~295(分解)	-
125	H	6-OCO- 	OH		4	-	"	"	"	エタノール-水	278~280(分解)	-
126	H	H	OH		4	CH ₂ CH ₂	"	"	"	DMF-水	279.5~280.5(分解)	-
127	H	H	OH		4	CH ₂	"	"	"	DMF-水	295~296(分解)	-

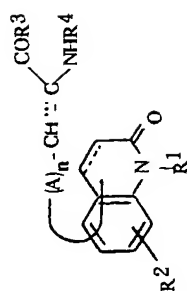
* cbz: -COOCH₂-

DMF:ジメチルホルムアミド

実施例 128～221

実施例3と同様にして適当な出発原料を用いて
次表の化合物を得る。

(154)



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(A) _n -CH ₂ -C の置換位置	3, 4 位の 結合	CH ₂ -C	性	再結晶溶媒	融 点 (°C)	塩
128	H	H	OH	COCH ₃	3	二重結合	CH ₂ CH	淡黄色粉末状	水	228~231 (分解)	-
129	H	H	OH	CO ₂ H ₅	3	"	"	白色粉末状	水	212~215 (分解)	-
130	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅	3	"	"	"	メタノール	261~264 (分解)	-
131	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅	3	"	"	"	エタノール	255~257.5 (分解)	-
132	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -Cl	3	一重結合	"	無色プリズム状	酢酸エチル-ヘキサン	201.5~203.5 (分解)	-
133	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NHCH ₃ *	3	二重結合	"	白色粉末状	エタノール-エーテル	190~192 (分解)	-
134	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	3	"	"	"	メタノール	250~253 (分解)	-
135	CH ₃	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -Cl	3	"	"	"	エタノール	246~247.5 (分解)	-
136	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -OCH ₃	3	"	"	"	エタノール	249~251 (分解)	-
137	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅	4	"	"	無色プリズム状	エタノール	280~282 (分解)	H ₂ O
138	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -Cl	4	"	"	白色粉末状	メタノール-クロロホルム	288~290 (分解)	1/2H ₂ O
139	H	H	OCH ₃	CO-C ₆ H ₅ -Cl	4	"	"	白色針状	メタノール-クロロホルム	275~276.5 (分解)	1/2H ₂ O
140	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NHCH ₃ *	4	"	"	白色綿状	メタノール	250~252 (分解)	1/2H ₂ O
141	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	4	"	"	白色粉末状	メタノール	270~271 (分解)	HBr·1/2H ₂ O
142	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -Cl	4	一重結合	"	"	メタノール-水	256~257 (分解)	-
143	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -Cl	4	二重結合	"	無色針状	メタノール-水	265~267 (分解)	-
144	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -Cl	4	"	"	白色粉末状	メタノール-水	270.5~271.5 (分解)	1/4H ₂ O
145	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -Br	4	"	"	"	DMF-水	287~288.5 (分解)	1/2H ₂ O
146	H	H	OH	CO-C ₆ H ₅ -OCH ₃	4	"	"	"	アセトン-水	259~261 (分解)	-

(155)








(つ づ き)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(A) _n -CH ₂ -C [*] の置換位置	(A) _n	3, 4 位の 結 合	CH ₂ -C [*]	性 状	再結晶溶解	融 点 (°C)	塩
147	H	H	OH		4	-	二重結合	CH ₂ CH	白色粉末状	メタノール	256~258 (分解)	-
148	H	H	OH		4	-	"	"	"	DMF-水	287~289 (分解)	1/2H ₂ O
149	H	H	OH		4	-	"	"	"	DMF-水	278~280 (分解)	-
150	H	H	OH		4	-	"	"	"	DMF-水	290~291 (分解)	-
151	H	H	OH		4	-	"	"	"	DMF-水	240~242 (分解)	-
152	CH ₃	H	OH		4	-	"	"	無色針状	エタノール	247~249 (分解)	-
153	C ₂ H ₅	H	OH		4	-	"	"	無色ガラス状	エタノール	134~138	1/2H ₂ O*
154	-CH ₂ CH=CH ₂	H	OH		4	-	"	"	淡黄色粉末状	酢酸エチル	130~135	-
155	-CH ₂ C≡CH	H	OH		4	-	"	"	無色針状	メタノール-水	271~272 (分解)	H ₂ O
156	-CH ₂ -	H	OH		4	-	"	"	白色粉末状	メタノール-水	230~231 (分解)	H ₂ O
157	H	H	OH		5	-	"	"	無色針状	DMF-水	300 以上	-
158	H	8-OCH ₃	OH		5	-	"	"	淡黄色粉末状	DMF-水	299~300 (分解)	-
159	H	8-OH	OH		5	-	"	"	無色粉末状	DMF-水	300 以上	-
160	H	H	OH		6	-	一重結合	"	"	エタノール	251~252 (分解)	-
161	H	H	OH	H	3	-	二重結合	"	白色粉末状	メタノール-アセトン	271~272 (分解)	HCl
162	CH ₃	H	OH	H	3	-	"	"	白色粒状	エタノール	218~225 (分解)	HCl
163	H	6-OCH ₃	OH	H	3	-	"	"	無色粉末状	水	293~295 (分解)	HCl·1/2H ₂ O
164	H	6-OH	OH	H	3	-	"	"	黄色粉末状	水	300 以上	HBr

*) NMR δ (DMSO): 1.17 (3H, t), 3.00~3.70 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7Hz), 4.50~5.80 (1H, m), 6.53 (1H, s), 7.10~8.00 (8H, m), 8.80 (1H, d, J=7.5Hz)

(156)

(つづき)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(A) _n -CH ₂ -C ₂ の置換位置	(A) _n	3,4位の 結合	CH ₂ -C ₂	性	再結晶溶媒	融点 (°C)	塩
165	H	H	OH	H	4	-	一重結合	CH ₂ CH	無色粉末状	エタノール-エチル	237~238 (分解)	HCℓ・1/4H ₂ O
166	H	H	OH	H	4	-	二重結合	"	無色プリズム状	エタノール-水	220~225 (分解)	HCℓ・H ₂ O
167	CH ₃	H	OH	H	4	-	"	"	"	エタノール	175~178 (分解)	HCℓ・H ₂ O
168	C ₂ H ₅	H	OH	H	4	-	"	"	白色粉末状	メタノール	255~260 (分解)	HCℓ
169	-CH ₂ CH=CH ₂	H	OH	H	4	-	"	"	無色プリズム状	エタノール	166~171 (分解)	HCℓ・H ₂ O
170	-CH ₂ C≡CH	H	OH	H	4	-	"	"	白色粉末状	メタノール	218~221 (分解)	H ₂ O
171	-CH ₂ - 	H	OH	H	4	-	"	"	"	エタノール	166~169 (分解)	HCℓ
172	H	H	OH	H	5	-	"	"	無色粉末状	水	300 以上	HCℓ
173	H	8-OCH ₃	OH	H	5	-	"	"	"	水	257~260 (分解)	HCℓ・H ₂ O
174	H	8-OH	OH	H	5	-	"	"	"	メタノール-エチル	290~292 (分解)	HBz・1/2H ₂ O
175	H	H	OH	H	6	-	一重結合	"	無色粒状	メタノール-エチル	283~285 (分解)	HCℓ
176	H	8-OCH ₃	OH	COCH ₃	5	-	二重結合	CH=C	無色針状	エタノール	264~265 (分解)	1/2H ₂ O
177	H	H	OH	CO-  -Cl	3	-	"	CH ₂ CH	白色粉末状	エタノール-水	270~271.5 (分解)	-
178	H	6-OH	OH	CO-  -Cl	3	-	"	"	淡黄色粉末状	メタノール-水	223~227 (分解)	-
179	H	H	OH	H	3	-	一重結合	"	白色粉末状	エタノール	208~210 (分解)	HCℓ
180	H	H	OH	CO-  -CH ₃	4	-	二重結合	"	"	エタノール-水	284~286 (分解)	1/2H ₂ O
181	H	H	OH	CO-  -OCH ₃ OCH ₃	3	-	"	"	"	エタノール-水	200~205 (分解)	1/4H ₂ O
182	H	H	OC ₂ H ₅	CO-  -OCH ₃	3	-	"	"	"	酢酸エチル-エタノール	206~208.5	-
183	H	H	OH	CO-  -Cl	3	-	"	"	淡黄色粉末状	DMF-水	278~279 (分解)	-

(157)

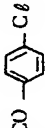
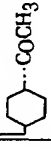
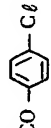
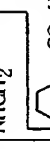
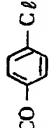
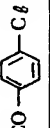
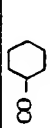
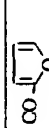
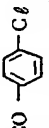
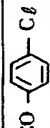
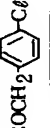
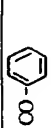
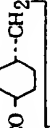
(つづき)

(つづき)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(A) _n -CH ₂ -C< の置換位置	(A) _n	3,4位の 結合	CH ₂ -C<	性	再結晶溶媒	融点 (°C)	塩	
184	H	H	OH		4	-	二重結合	CH ₂ CH	白色粉末状	水	281~282 (分解)	-	
185	H	H	OH		4	-	"	"	"	エタノール	305.5~306.5 (分解)	2/3H ₂ O	
186	H	H	OH		4	-	"	"	"	淡黄色粉末状	エタノール	271.5~272.5 (分解)	H ₂ O
187	H	8-CH ₃	OH		4	-	"	"	"	"	DMF-水	278~279 (分解)	-
188	H	H	OH		4	-	"	"	"	白色粉末状	水	320 (分解)	-
189	H	H	OH		4	-	"	"	"	"	メタノール	261~263 (分解)	1/2H ₂ O
190	H	H	OH		4	-	"	"	"	"	エタノール	298~299 (分解)	1/2H ₂ O
191	H	H	OH		4	-	"	"	"	"	エタノール-水	283~286 (分解)	1/2H ₂ O
192	H	H	OH		4	-	"	"	"	"	エタノール-水	280.5~282.5 (分解)	H ₂ O
193	CH ₃	H	OH		3	-	"	"	"	淡黄色粉末状	エタノール	234.5~236 (分解)	-
194	C ₂ H ₅	H	OH		3	-	"	"	"	白色粉末状	エタノール	208~211	-
195	C ₂ H ₅	H	OH		4	-	"	"	"	"	エタノール	226~228 (分解)	-













(158)

(つ づ き)

実例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(A) _n -CH ₂ -C< の置換位置	(A) _n	3,4位の 結合	CH ₂ -C<	性	再結晶溶解	融 点 (°C)	塩
196	H	H	NH ₂	CO-  -Cl	4	-	二重結合	CH ₂ CH	淡黄色粉末状	DMF-水	300 以上	-
197	H	H	NHCH ₂ -  -COCH ₃	CO-  -Cl	4	-	"	"	白色粉末状	DMF-水	298~299 (分解)	-
198	H	H	NHCH ₂ -  -CO ₂ H	CO-  -Cl	4	-	"	"	"	DMF-水	303~305 (分解)	-
199	CH ₃	H	OH	COCH ₃	3	-	"	CH=C<	黄褐色粉末状	エタノール- クロロホルム	241.5~242.5 (分解)	-
200	H	H	OH	CO-  -Cl	3	-	"	"	白色粉末状	エタノール-水	275~280 (分解)	1/2 H ₂ O
201	C ₂ H ₅	H	OH	CO- 	4	-	"	CH ₂ CH	無色針状	エタノール-水	220.5~222 (分解)	-
202	C ₂ H ₅	H	OH	CO- 	4	-	"	"	白色粉末状	酢酸エチル -ヘキサン	135~137 (分解)	1/3 H ₂ O
203	C ₄ H ₉ (n)	H	OH	CO-  -Cl	4	-	"	"	無色プリズム状	エタノール-水	180.5~182	-
204	CH ₃	H	OH	CO-  -Cl	3	-	"	CH=C<	淡黄色針状	エタノール- クロロホルム	258~260 (分解)	-
205	C ₂ H ₅	H	OH	COCH ₂ -  -Cl	4	-	"	CH ₂ CH	白色粉末状	エタノール	212.5~214 (分解)	-
206	CH ₃	H	OH	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール-水	227.5~229 (分解)	-
207	H	H	OH	CO-  -CH ₂ - NHcbz*	4	-	"	"	"	DMF-水	254~256 (分解)	1/2 H ₂ O


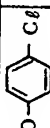
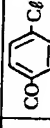
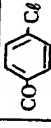

(159)

(つづき)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(A) _n -CH ₂ -C _n の置換位置	(A) _n	3,4位の 結合	CH ₂ C _n	性 状	再結晶溶媒	融 点 (°C)	塩
208	H	H	OH	CO- 	4	-	二重結合	CH ₂ CH	白色粉末状	エタノール-水	293.5~294.5 (分解)	1/4 H ₂ O
209	H	H	OH	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール-水	279~280 (分解)	1/2 H ₂ O
210	H	H	OH	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール-水	284~285.5 (分解)	2/3 H ₂ O
211	H	H	OH	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール-水	276~277 (分解)	1/2 H ₂ O
212	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール	202.5~204.5	-
213	H	H	OCH ₂ CO- 	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール-クロロホルム	256~257.5 (分解)	-
214	H	H	OCH ₂ OCO-  C(CH ₃) ₃	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール	217~220 (分解)	-
215	H	8-Cl	OH	CO- 	4	-	"	"	淡黄色プリズム状	エタノール-クロロホルム	261~262 (分解)	-
216	H	6-OH	OH	CO- 	4	-	"	"	淡褐色粉末状	DMF-水	315.5~318 (分解)	1/2 H ₂ O
217	H	6-OCH ₃	OH	CO- 	4	-	"	"	白色粉末状	エタノール-水	294~295 (分解)	-

(160)

(つづき)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(A) _n -CH ₂ -C ₆ H ₄ - の置換位置	(A) _n	3,4位の 結合	CH ₂ -C ₆ H ₄	性	再結晶溶媒	融点(°C)	備
218	H	8-C ₂ H ₅	OH		4	-	二重結合	CH ₂ CH	白色粉末状	エタノール-水	294~295(分解)	-
219	H	6-OCO- 	OH		4	-	"	"	"	エタノール-水	278~280(分解)	-
220	CH ₃	H	OH		4	CH ₂ CH ₂	"	"	"	DMF-水	279.5~280.5(分解)	-
221	H	H	OH		4	CH ₂	"	"	"	DMF-水	295~296(分解)	-

* cbz: -COOCH₂-

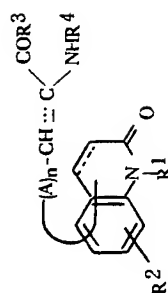
DMF: ジメチルホルムアミド

(161)

実施例 222～315

実施例4と同様にして適当な出発原料を用いて
次表の化合物を得る。

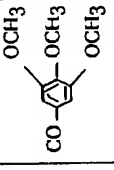
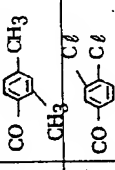
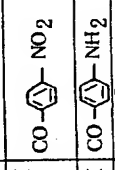
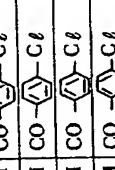
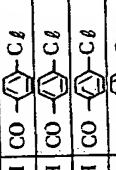
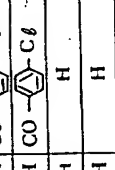
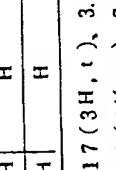
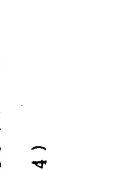


(162)



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 (A) _n -CH...C< の置換位置	(A) _n	3,4位の 結合	CH...C<	性 状	再結晶溶媒	融 点 (°C)	塩
222	H	H	OH	COCH ₃	3	-	二重結合	CH ₂ CH	淡黄色粉末状	水	228~231 (分解)	-
223	H	H	OH	COC ₂ H ₅	3	-	"	"	白色粉末状	水	212~215 (分解)	-
224	H	H	OH	CO-	3	-	"	"	"	メタノール	261~264 (分解)	-
225	H	H	OH	CO-	3	-	"	"	"	エタノール	255~257.5 (分解)	-
226	H	H	OH	CO-	3	-	一重結合	"	無色アリス状	酢酸エチル・ヘキサン	201.5~203.5 (分解)	-
227	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NHcbz *	3	-	二重結合	"	白色粉末状	エタノール・エチル	190~192 (分解)	-
228	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	3	-	"	"	"	メタノール	250~253 (分解)	-
229	CH ₃	H	OH	CO-	3	-	"	"	"	エタノール	246~247.5 (分解)	-
230	H	H	OH	CO-	3	-	"	"	"	エタノール	249~251 (分解)	-
231	H	H	OH	CO-	4	-	"	"	無色アリス状	エタノール	280~282 (分解)	H ₂ O
232	H	H	OH	CO-	4	-	"	"	白色粉末状	メタノール・クロロホルム	288~290 (分解)	1/2H ₂ O
233	H	H	OCH ₃	CO-	4	-	"	"	白色針状	メタノール・クロロホルム	275~276.5 (分解)	1/2H ₂ O
234	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NHcbz *	4	-	"	"	白色針状	メタノール	250~252 (分解)	1/2H ₂ O
235	H	H	OH	CO(CH ₂) ₂ NH ₂	4	-	"	"	白色粉末状	メタノール	270~271 (分解)	HBr·1/2H ₂ O
236	H	H	OH	CO-	4	-	一重結合	"	"	メタノール・水	256~257 (分解)	-
237	H	H	OH	CO-	4	-	二重結合	"	無色針状	メタノール・水	265~267 (分解)	-
238	H	H	OH	CO-	4	-	"	"	白色粉末状	メタノール・水	270.5~271.5 (分解)	1/4H ₂ O
239	H	H	OH	CO-	4	-	"	"	"	DMFΔ・水	287~288.5 (分解)	1/2H ₂ O
240	H	H	OH	CO-	4	-	"	"	"	アセトン・水	259~261 (分解)	-

(163)








(つづき)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 (A)n-CH=CH-C の置換位置	(A)n	3,4位の 結合	CH=CH	性	再結晶溶媒	融点(°C)	塩
241	H	H	OH		4	-	二重結合	CH ₂ CH	白色粉末状	メタノール	256~258 (分解)	-
242	H	H	OH		4	-	"	"	"	DMF-水	287~289 (分解)	1/2 H ₂ O
243	H	H	OH		4	-	"	"	"	DMF-水	278~280 (分解)	-
244	H	H	OH		4	-	"	"	"	DMF-水	290~291 (分解)	-
245	H	H	OH		4	-	"	"	"	DMF-水	240~242 (分解)	-
246	CH ₃	H	OH		4	-	"	"	無色針状	エタノール	247~249 (分解)	-
247	C ₂ H ₅	H	OH		4	-	"	"	無色プリズマ状	エタノール	134~138	1/2 H ₂ O*
248	-CH ₂ CH=CH ₂	H	OH		4	-	"	"	淡黄色粉末状	酢酸エチル	130~135	-
249	-CH ₂ C≡CH	H	OH		4	-	"	"	無色針状	メタノール-水	271~272 (分解)	H ₂ O
250	-CH ₂ - 	H	OH		4	-	"	"	白色粉末状	メタノール-水	230~231 (分解)	H ₂ O
251	H	H	OH		5	-	"	"	無色針状	DMF-水	300 以上	-
252	H	8-OCH ₃	OH		5	-	"	"	淡黄色粉末状	DMF-水	299~300 (分解)	-
253	H	8-OH	OH		5	-	"	"	無色粉末状	DMF-水	300 以上	-
254	H	H	OH		6	-	一重結合	"	"	エタノール	251~252 (分解)	-
255	H	H	OH	H	3	-	二重結合	"	白色粉末状	メタノール-アセトン	271~272 (分解)	HCl
256	CH ₃	H	OH	H	3	-	"	"	白色粒状	エタノール	218~225 (分解)	HCl
257	H	6-OCH ₃	OH	H	3	-	"	"	無色粉末状	水	293~295 (分解)	HCl·1/2 H ₂ O
258	H	6-OH	OH	H	3	-	"	"	黄色粉末状	水	300 以上	HBr

*) NMR δ (DMSO): 1.17 (3H, t), 3.00-3.70 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7Hz), 4.50-5.80 (1H, m), 6.53 (1H, s), 7.10-8.00 (8H, m), 8.88 (1H, d, J=7.5Hz)

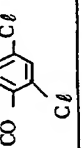
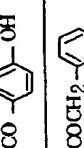
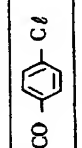
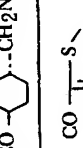

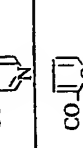
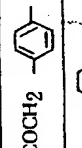
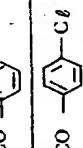

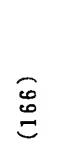


(164)

(つづき)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(A) _n CH=CH-C ¹ の置換位置	(A) _n	3,4位の 結合	CH ¹ -C ¹	性 状	再結晶溶媒	融 点 (°C)	塩
259	H	H	OH	H	4	-	一重結合	CH ₂ CH	無色粉末状	エタノール-エテル	237~238 (分解)	HCℓ・1/4H ₂ O
260	H	H	OH	H	4	-	二重結合	"	無色ブリス状	エタノール-水	220~225 (分解)	HCℓ・H ₂ O
261	CH ₃	H	OH	H	4	-	"	"	"	エタノール	175~178 (分解)	HCℓ・H ₂ O
262	C ₂ H ₅	H	OH	H	4	-	"	"	白色粉末状	メタノール	255~260 (分解)	HCℓ
263	-CH ₂ CH=CH ₂	H	OH	H	4	-	"	"	無色ブリス状	エタノール	166~171 (分解)	HCℓ・H ₂ O
264	-CH ₂ C≡CH	H	OH	H	4	-	"	"	白色粉末状	メタノール	218~221 (分解)	H ₂ O
265	-CH ₂ - 	H	OH	H	4	-	"	"	"	エタノール	166~169 (分解)	HCℓ
266	H	H	OH	H	5	-	"	"	無色粉末状	水	300 以上	HCℓ
267	H	8-OCH ₃	OH	H	5	-	"	"	"	水	257~260 (分解)	HCℓ・H ₂ O
268	H	8-OH	OH	H	5	-	"	"	"	メタノール-エテル	290~292 (分解)	HBz・1/2H ₂ O
269	H	H	OH	H	6	-	一重結合	"	無色粒状	メタノール-エテル	283~285 (分解)	HCℓ
270	H	8-OCH ₃	OH	COCH ₃	5	-	二重結合	CH=CH	無色針状	エタノール	264~265 (分解)	1/2H ₂ O
271	H	6-OCH ₃	OH	CO-  -Cℓ	3	-	"	CH ₂ CH	黄色粉末状	メタノール-水	234.5~236 (分解)	-
272	H	H	OH	CO-  -Cℓ	3	-	"	"	白色粉末状	エタノール-水	270~271.5 (分解)	-
273	H	H	OH	H	3	-	一重結合	"	"	エタノール	208~210 (分解)	HCℓ
274	H	H	OH	CO-  -CH ₃	4	-	二重結合	"	"	エタノール-水	284~286 (分解)	1/2H ₂ O
275	H	H	OH	CO-  -OCH ₃ OCH ₃	3	-	"	"	"	エタノール-水	200~205 (分解)	1/4H ₂ O
276	H	H	OC ₂ H ₅	CO-  -OCH ₃	3	-	"	"	"	酢酸エチル-エタノール	206~208.5	-
277	H	H	OH	CO-  -Cℓ	3	-	"	"	淡黄色粉末状	DMF-水	278~279 (分解)	-


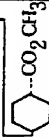
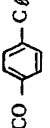
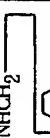
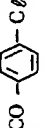
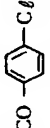


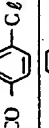
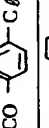


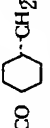

(165)

(つづき)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(A) _n -CH ₂ -C<の置換位置	(A) _n	3,4位の 結合	CH ₂ -C<	性	再結晶溶媒	融点 (°C)	塩
278	H	H	OH		4	-	二重結合	CH ₂ CH	白色粉末状	水	281~282 (分解)	-
279	H	H	OH		4	-	"	"	"	エタノール	305.5~306.5 (分解)	2/3H ₂ O
280	H	H	OH		4	-	"	"	淡黄色粉末状	エタノール	271.5~272.5 (分解)	H ₂ O
281	H	8-CH ₃	OH		4	-	"	"	"	DMF-水	278~279 (分解)	-
282	H	H	OH		4	-	"	"	白色粉末状	水	320 (分解)	-
283	H	H	OH		4	-	"	"	"	メタノール	261~263 (分解)	1/2H ₂ O
284	H	H	OH		4	-	"	"	"	エタノール	298~299 (分解)	1/2H ₂ O
285	H	H	OH		4	-	"	"	"	エタノール-水	283~286 (分解)	1/2H ₂ O
286	H	H	OH		4	-	"	"	"	エタノール-水	280.5~282.5 (分解)	H ₂ O
287	CH ₃	H	OH		3	-	"	"	淡黄色粉末状	エタノール	234.5~236 (分解)	-
288	C ₂ H ₅	H	OH		3	-	"	"	白色粉末状	エタノール	208~211	-
289	C ₂ H ₅	H	OH		4	-	"	"	"	エタノール	226~228 (分解)	-













(166)

(つづき)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(Al) _n -CH=CH-C ^{<} の置換位置	(Al) _n	3,4位の 結合	CH ₂ -C ^{<}	性 状	再結晶溶媒	融 点 (°C)	塩
290	H	H	NH ₂	CO-  -Cl	4	-	二重結合	CH ₂ CH	淡黄色粉末状	DMF-水	300 以上	-
291	H	H	NHCH ₂ -  -CO ₂ CH ₃	CO-  -Cl	4	-	"	"	白色粉末状	DMF-水	298~299 (分解)	-
292	H	H	NHCH ₂ -  -CO ₂ H	CO-  -Cl	4	-	"	"	"	DMF-水	303~305 (分解)	-
293	CH ₃	H	OH	COCH ₃	3	-	"	CH=C ^{<}	黄褐色粉末状	エタノール- クロロホルム	241.5~242.5 (分解)	-
294	H	H	OH	CO-  -Cl	3	-	"	"	白色粉末状	エタノール-水	275~280 (分解)	1/2 H ₂ O
295	C ₂ H ₅	H	OH	CO- 	4	-	"	CH ₂ CH	無色針状	エタノール-水	220.5~222 (分解)	-
296	C ₂ H ₅	H	OH	CO- 	4	-	"	"	白色粉末状	酢酸エチル- ヘキサン	135~137 (分解)	1/3 H ₂ O
297	C ₄ H ₉ (m)	H	OH	CO-  -Cl	4	-	"	"	無色プリズム状	エタノール-水	180.5~182	-
298	CH ₃	H	OH	CO-  -Cl	3	-	"	CH=C ^{<}	淡黄色針状	エタノール- クロロホルム	258~260 (分解)	-
299	C ₂ H ₅	H	OH	COCH ₂ -  -Cl	4	-	"	CH ₂ CH	白色粉末状	エタノール	212.5~214 (分解)	-
300	CH ₃	H	OH	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール-水	227.5~229 (分解)	-
301	H	H	OH	CO-  -CH ₂ -  -NHCH ₂ * * NHCH ₂	4	-	"	"	"	DMF-水	254~256 (分解)	1/2 H ₂ O

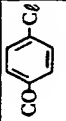
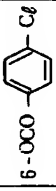
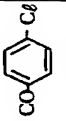
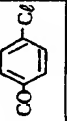
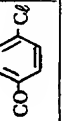
(167)


(つづき)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(A) _n -CH ₂ -C< の置換位置	(A) _n	3,4位の 結合	CH ₂ -C<	性 状	再結晶溶媒	融 点 (°C)	塩
302	H	H	OH	CO- 	4	-	二重結合	CH ₂ CH	白色粉末状	エタノール-水	293.5~294.5 (分解)	1/4 H ₂ O
303	H	H	OH	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール-水	279~280 (分解)	1/2 H ₂ O
304	H	H	OH	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール-水	284~285.5 (分解)	2/3 H ₂ O
305	H	H	OH	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール-水	276~277 (分解)	1/2 H ₂ O
306	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール	202.5~204.5	-
307	H	H	OCH ₂ CO- 	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール-クロロホルム	256~257.5 (分解)	-
308	H	H	OCH ₂ OCO- 	CO- 	4	-	"	"	"	エタノール	217~220 (分解)	-
309	H	8-Cl	OH	CO- 	4	-	"	"	淡黄色プリ ズム状	エタノール- クロロホルム	261~262 (分解)	-
310	H	6-OH	OH	CO- 	4	-	"	"	淡褐色粉末状	DMF-水	315.5~318 (分解)	1/2 H ₂ O
311	H	6-OCH ₃	OH	CO- 	4	-	"	"	白色粉末状	エタノール-水	294~295 (分解)	-

(168)

(つ づ き)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	側鎖 -(A) _n -CH ₂ -C<の置換位置	(A) _n	3,4位の 結 合	CH ₂ -C<	性 状	再結晶溶媒	融 点 (°C)	塩
312	H	8-C ₂ H ₅	OH		4	-	二重結合	CH ₂ CH	白色粉末状	エタノール-水	294~295 (分解)	-
313	H	6-OCO- 	OH		4	-	"	"	"	エタノール-水	278~280 (分解)	-
314	CH ₃	H	OH		3	CH ₂	"	"	"	DMF-水	279.5~280.5 (分解)	-
315	H	H	OH		4	CH ₂	"	"	"	DMF-水	295~296 (分解)	-

* cbz: -COOCH₂-

DMF: ジメチルホルムアミド

(169)

実施例 316

5-ホルミル-8-メトキシカルボスチル 20 g、N-アセチルグリシン 18 g、無水酢酸ナトリウム 7 g および無水酢酸 100 ml とを 110℃ で加温し、均一溶液とし、さらに 1.5 時間還流を行なう。冷却後、冷水を加え、析出晶を濾取する。冷水で洗浄し、粗製のアズラクトンを得る。水 100 ml とアセトン 300 ml とに粗アズラクトンを加え、5 時間還流を行なう。アセトンを留去し、残渣に冷水を加え、粗結晶を濾取する。得られた粗結晶を重曹水溶液に溶解し、不溶物を濾去する。濾液を活性炭処理したのち、塩酸酸性とし、析出晶を濾取する。エタノールから再結晶して無色針状の 2-アセチルアミノ-3-(8-メトキシ-2-キノロン-5-イル)アクリル酸 10 g を得る。融点 264~265℃ (分解)

上記と同様にして前記実施例 105、106 および 110 の化合物を得る。

実施例 317

2-アミノ-3-(6-メトキシ-2-キノロ

(170)

を滴下し、室温で一晩攪拌する。メタノールおよび塩化チオニルを減圧留去後、残渣をメタノール-アセトンから再結晶して、白色粉末状のメチル 2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオネート塩酸塩 2.4 g を得る。融点 208~211℃ (分解)

実施例 320

2-(4-メトキシベンゾイル)アミノ-3-(2-キノロン-3-イル)プロピオン酸 1.8 g をエタノール 100 ml に溶解する。これに氷冷攪拌下、塩酸ガスを導入し、飽和させた後、5 時間還流を行なう。反応終了後、減圧留去し、残渣を酢酸エチル-エタノールから再結晶して白色粉末状のエチル 2-(4-メトキシベンゾイル)アミノ-3-(2-キノロン-3-イル)プロピオネート 1.5 g を得る。融点 206~208.5℃

上記実施例 320 と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例 45 および 88 の化合物を得る。

実施例 321

(172)

ン-3-イル)プロピオン酸塩酸塩 6 g に 47% 臭化水素酸 60 ml を加えて、7 時間還流を行なう。冷却後、析出晶を濾取し、水から再結晶して黄色粉末状の 2-アミノ-3-(6-ヒドロキシ-2-キノロン-3-イル)プロピオン酸臭化水素酸塩 1.8 g を得る。融点 300℃ 以上

実施例 318

2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸塩酸塩 5 g を水 150 ml に溶解する。10% パラジウム炭素 1 g を加え、70℃、常圧で水素を吸収させる。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮する。残渣にアセトンを加えて結晶化させ、エタノール-エーテルから再結晶して、白色粉末状の 2-アミノ-3-(3,4-ジヒドロキノリン-2-オン-4-イル)プロピオン酸塩酸塩 3.6 g を得る。融点 237~238℃ (分解)

実施例 319

2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸塩酸塩 4 g をメタノール 50 ml に懸濁する。これに氷冷攪拌下、塩化チオニル 5.3 g

(171)

2-アセチルアミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸 2.7 g に 20% 塩酸 30 ml を加えて、3 時間還流を行なう。減圧濃縮乾固後、エタノール-水から再結晶して無色プリズム状の 2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸塩酸塩 1 水和物 1.9 g を得る。融点 220~225℃ (分解)

上記実施例 321 と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例 9~33 の化合物を得る。

実施例 322

2-アミノ-3-(8-メトキシ-2-キノロン-5-イル)アクリル酸塩酸塩 6 g を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 100 ml に溶解する。これにラネーニツケル 2 g を加え、室温、3 気圧で水素添加を行なう。触媒を濾去後、母液を酢酸で中和し、冷蔵庫に放置後、析出してくる結晶を濾取する。水から再結晶して無色粉末状の 2-アミノ-3-(8-メトキシ-2-キノロン-5-イル)プロピオン酸塩酸塩 水和水 2 g を得る。融点 257~260℃ (分解)

(173)

上記実施例322と同様にして、適当な出発原料を用いて、前記実施例1,2,9~19および21~127の化合物を得る。

実施例 323

2-(4-クロルベンゾイル)アミノ-3-(2-キノロン-3-イル)プロピオン酸2.8gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解する。これに室温で撹拌しながら50%油性水素化ナトリウム1gを添加し、30分撹拌を行なう。氷冷撹拌下、ヨウ化メチル1.5gを滴下し、室温で5時間撹拌を行なう。反応液を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。濃塩酸で酸性とし、析出晶を回収する。エタノールから再結晶して白色粉末状の2-(4-クロルベンゾイル)アミノ-3-(1-メチル-2-キノロン-3-イル)プロピオン酸0.5gを得る。融点246~247.5℃(分解)

上記実施例323と同様にして、適当な出発原料を用いて、前記実施例10,14~18,58~62,68,73~77,99~101,105,107~112および126の化合物を得る。

(174)

-(4-クロルベンゾイルオキシ)-2-キノロン-4-イル]プロピオン酸1.5gを得る。融点302~303℃(分解)

実施例 326

2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸1.8gをN,N-ジメチルホルムアミド80mlに溶解する。これにトリエチルアミン0.6gを加え、氷冷撹拌下にさらにクロルギ酸イソブチル0.8gを加え、30分間撹拌する。これに、同温度でアンモニア0.4gを含むN,N-ジメチルホルムアミド10ml溶液を滴下する。さらに3時間撹拌したのち、DMFを留去し、残渣に水を加え、析出晶を回収する。この結晶を水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、DMF-水から再結晶して淡黄色粉末状の2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオンアミド0.7gを得る。融点300℃以上

上記実施例326と同様にして、適当な出発材料を用いて、前記実施例103および104の化

(176)

実施例 324

2-アミノ-3-(6-メトキシ-2-キノロン-4-イル)プロピオン酸塩酸塩4gに48%臭化水素酸50mlを加え、4時間還流する。冷後、析出晶を回収し、水酸化ナトリウム水溶液に溶解させる。塩酸で酸性とし、析出晶を回収し、DMF-水から再結晶して白色粉末状の2-アミノ-3-(6-ヒドロキシ-2-キノロン-4-イル)プロピオン酸塩酸塩2.2gを得る。融点300℃以上

実施例 325

2-アミノ-3-(6-ヒドロキシ-2-キノロン-4-イル)プロピオン酸塩酸塩2.0gと炭酸カリウム4.8gをアセトン100mlと水50mlの混液に溶解する。これに、氷冷撹拌下、p-クロルベンゾイルクロライド2.7gを滴下する。氷冷下に3時間撹拌する。アセトンを留去後、残渣を水で薄め、塩酸で酸性とする。析出晶を回収し、エタノール-水から再結晶して、白色粉末状の2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-[6

(175)

合物を得る。

実施例 327

2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸1.9gをHMPA20mlに溶解する。これに水酸化ナトリウム0.3gの水溶液3mlを滴下し、室温で1時間撹拌する。反応液を氷水にかけ、析出晶を回収する。エタノールから再結晶して白色粒状の2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸メトキシカルボニルメチルエステル0.5gを得る。融点202.5~204.5℃

上記実施例327と同様にして、適当な出発物質を用いて、前記実施例119および120の化合物を得る。

実施例 328

2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸塩酸塩1.8gを水酸化ナトリウム0.8gを含む水とアセトンとの溶液に溶解する。これに室温で撹拌しながらp-クロルベンゼンスルホ

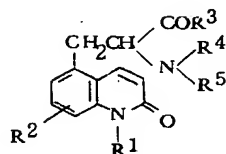
(177)

ニルクロライド 1.3 g を加え、室温で 3 時間撹拌する。析出物を濾去し、母液を塩酸酸性とする。析出物を濾取し、DMF-水から再結晶して白色粉末状の 2-(4-クロルベンゼンスルホニルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸 1.6 g を得る。融点 299~300°C (分解)

実施例 329~334

前記実施例 328 と同様にして、適当な出発原料を用いて次表の化合物を得る。

(178)



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	性 状	再結晶溶媒	融 点 (°C)	塩
329	H	H	OH	SO ₂ -	H	白色粉末状	DMF-水	301~302 (分解)	-
330	H	H	OH	SO ₂ -	H	"	"	288~290 (分解)	-
331	H	H	OH	H	SO ₂ -	無色 プリズム状	エタノール	236~237.5 (分解)	-
332	H	H	OH	CH ₃	SO ₂ -	"	"	251.5~252.5 (分解)	-
333	H	H	OH	CH ₂ -	H	白色粉末状	エタノール-水	275~276 (分解)	HCl
334	H	H	OH	CH ₂ -	H	"	"	266.5~267.5 (分解)	HCl

(179)

製剤例 1

2 - (4 - クロルベンゾイルアミノ) -	
3 - (2 - キノロン - 3 - イル)	
プロピオン酸	1 5 0 g
アビセル (商標名, 旭化成製)	4 0 g
コーンスターチ	3 0 g
ステアリン酸マグネシウム	2 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1 0 g
ポリエチレングリコール - 6 0 0 0	3 g
ヒマシ油	4 0 g
メタノール	4 0 g

本発明化合物、アビセル、コーンスターチおよびステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣 R 1 0 のキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール - 6 0 0 0、ヒマシ油およびメタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ないフィルムコーティング錠を製造する。

製剤例 2

2 - (4 - クロルベンゾイルアミノ) -

(180)

ビニルピロリドン、カルボワックス 1 5 0 0 および 6 0 0 0 を含むアルコール性溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。No. 1 0 スクリーンを通過させ、トレイに入れ 1 0 0 °C のオーブンで 1 2 ~ 1 4 時間乾燥する。乾燥粒子を No. 1 6 スクリーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウムおよび乾燥ステアリン酸マグネシウムを加え混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。

上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために十分な回数ワニス被覆を行う。錠剤を完全に丸くかつ滑かにするためにさらに下塗り層および平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行う。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

製剤例 3

2 - (4 - クロルベンゾイルアミノ) -
3 - (1 - メチル - 2 - キノロン - 3 - イル)

(182)

3 - (2 - キノロン - 4 - イル)

プロピオン酸	1 5 0 g
クエン酸	1. 0 g
ラクトース	3 3. 5 g
リン酸二カルシウム	7 0. 0 g
ブルロニツク F - 6 8	3 0. 0 g
ラウリル硫酸ナトリウム	1 5. 0 g
ポリビニルピロリドン	1 5. 0 g
ポリエチレングリコール	
(カルボワックス 1 5 0 0)	4. 5 g
ポリエチレングリコール	
(カルボワックス 6 0 0 0)	4 5. 0 g
コーンスターチ	3 0. 0 g
乾燥ラウリル硫酸ナトリウム	3. 0 g
乾燥ステアリン酸マグネシウム	3. 0 g
エタノール	適 量

本発明化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸二カルシウム、ブルロニツク F - 6 8 およびラウリル硫酸ナトリウムを混合する。

上記混合物を No. 6 0 スクリーンでふるい、ポリ

(181)

プロピオン酸	5 g
ポリエチレングリコール	
(分子量 : 4 0 0 0)	0. 3 g
塩化ナトリウム	0. 9 g
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート	
メタ重亜硫酸ナトリウム	0. 1 g
メチル - パラベン	0. 1 8 g
プロピル - パラベン	0. 0 2 g
注射用蒸留水	1 0. 0 ml

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムを攪拌しながら 8 0 °C で上記の約半量の蒸留水に溶解する。得られた溶液を 4 0 °C まで冷却し、本発明化合物、つぎにポリエチレングリコールおよびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートをその溶液中に溶解した。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調整し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌ろ過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

(183)

薬理試験

供試化合物：

1. 2 - (4 - クロルベンゾイルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 3 - イル) プロピオン酸
2. 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (2 - キノロン - 3 - イル) プロピオン酸
3. 2 - シクロヘキシルカルボニルアミノ - 3 - (2 - キノロン - 3 - イル) プロピオン酸
4. 2 - (4 - クロルベンゾイルアミノ) - 3 - (1 - メチル - 2 - キノロン - 3 - イル) プロピオン酸
5. 2 - (4 - クロルベンゾイルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸
6. 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸
7. 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (1 - メチル - 2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸
8. 2 - (4 - クロルベンゾイルアミノ) - 3 - (1 - アリル - 2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸

(184)

2 - (4 - クロルベンゾイルアミノ) エチル] カルボスチリル

16. 4 - [2 - (4 - α - エトキシカルボニルシクロヘキシル - 1 - β - メチルアミノカルボニル) - 2 - (4 - クロルベンゾイルアミノ) エチル] カルボスチリル
17. 2 - (4 - α - アミノメチルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸
18. 2 - (3 - クロルベンゾイルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸
19. 2 - (2 - クロルベンゾイルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸
20. 2 - (2,4 - ジクロルベンゾイルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸
21. 2 - (4 - メトキシベンゾイルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 3 - イル) プロピオン酸
22. 2 - (3,4,5 - トリメトキシベンゾイルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロ

(186)

9. 2 - (4 - クロルベンゾイルアミノ) - 3 - (1 - プロパルギル - 2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸

10. 2 - (4 - クロルベンゾイルアミノ) - 3 - (1 - ベンジル - 2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸

11. 2 - (4 - クロルベンゾイルアミノ) - 3 - (1 - n - ブチル - 2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸

12. 2 - (4 - クロルベンゾイルアミノ) - 3 - (8 - ヒドロキシ - 2 - キノロン - 5 - イル) プロピオン酸

13. 2 - (4 - クロルベンゾイルアミノ) - 3 - (8 - メトキシ - 2 - キノロン - 5 - イル) プロピオン酸

14. 2 - (4 - クロルベンゾイルアミノ) - 3 - (8 - メチル - 2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸

15. 4 - [2 - (4 - α - カルボキシシクロヘキシル - 1 - β - メチルアミノカルボニル) -

(185)

プロピオン酸

23. 2 - (2,4 - ジメチルベンゾイルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸

24. 2 - (4 - ニトロベンゾイルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸

25. 2 - (4 - アミノベンゾイルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸

26. 2 - (4 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸

27. 2 - (4 - クロルベンジルカルボニルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸

28. 2 - ベンジルカルボニルアミノ - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸

29. 2 - (2 - フロイルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸

30. 2 - (3 - ピリジルカルボニルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸

(187)

3 1. 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル
カルボニルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 4 -
イル) プロピオン酸

3 2. 2 - (4 - メチルベンゾイルアミノ) -
3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸

3 3. 2 - (4 - クロロベンゾイルアミノ) -
3 - (2 - キノロン - 3 - イル) アクリル酸

~~3 4. 2 - アミノ - 3 - (2 - キノロン - 4 -
イル) プロピオン酸~~

3 4. 2 - シクロヘキシルカルボニルアミノ -
3 - (1 - エチル - 2 - キノロン - 4 - イル) プ
ロピオン酸

3 5. 2 - ベンゾイルアミノ - 3 - (1 - メチ
ル - 2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸

3 6. 2 - (4 - クロロベンゼンスルホニルア
ミノ) - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピ
オン酸

3 7. 2 - (シクロプロピルカルボニルアミノ
) - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン
酸

(188)

つづき

供試化合物 No	治 療 率
4	3 8.4
5	3 8.5
6	2 8.1
7	3 3.0
8	1 6.8
9	2 7.6
10	1 3.7
11	2 2.3
12	1 7.7
13	1 8.2
14	2 8.3
15	1 6.5
16	1 3.4
17	2 2.1
18	2 5.3
19	1 2.4
20	2 2.3
21	2 8.5
22	1 3.5

(190)

実験方法

ラットをエーテル麻酔下に開腹し、胃を取り出
し、30%酢酸15mlを前壁部の胃体部と幽門前
庭部の分岐部に漿膜側から粘膜下に、マイクロシ
リンジを使用して注入し、液が漏れないよう数秒
間押さえる。開腹部を閉じたのち、1晩絶食し、
翌朝より朝晩2回10mg×2/Kg/日を9日間経
口投与した。最終投与後4hr後に動物を頸部脱
臼にて殺し、胃を摘出し、1%ホルマリン液10
mlで注入固定後、大腸に沿って切開し、潰瘍面積
(mm²)を実体顕微鏡下(10倍率)にて測定し、
潰瘍係数とし、治療率を次式で求めた。

$$\text{治療率} = \frac{\text{対照群の潰瘍指数} - \text{被検薬物群の潰瘍指数}}{\text{対照群の潰瘍指数}} \times 100\%$$

対照群には、蒸留水または0.5%CMCを経口投
与した。その結果を次表に示す。

供試化合物 No	治 療 率
1	3 8.5
2	2 8.0
3	2 5.9

(189)

つづき

供試化合物 No	治 療 率
23	1 5.0
24	2 1.3
25	2 4.8
26	2 1.0
27	2 5.2
28	1 7.8
29	2 3.2
30	1 7.6
31	2 0.0
32	2 2.3
33	1 8.7
34	2 3.6
35	1 9.6
36	1 8.1
37	2 8.9
シメチジン(対照化合物) 200mg/Kg/日 (9日間投与)	2 9.2

(191)

手続補正書 (自発)

昭和58年8月10日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和58年特許願第 126498 号

2. 発明の名称

カルボステリル誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都千代田区神田司町2丁目9番地

名称 大塚製薬株式会社

4. 代理人

住所 大阪府大阪市東区本町2-10 本町ビル内

氏名 弁理士(6214) 青山 葆 ほか 1名

5. 補正命令の日付 自発

6. 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳細な説明」の欄

7. 補正の内容

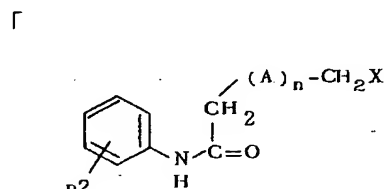
(I) 明細書の特許請求の範囲を別紙のとおり補正する。

(II) 明細書の発明の詳細な説明の欄を下記のとおり補正する。

(1) 7頁下から2行の「トロ基」と「および」の間に「、水酸基」を挿入する。

(2) 48頁の〔反応式-II〕を別紙のとおり補正(すなわち、式(4)の「 $R^{3'}OH$ 」を「 $R^{3'}H$ 」とし、また式(1c')、(1d')および(1p')における置換基中の「 $-COOR^{3'}$ 」を「 $-COR^{3'}$ 」と補正)。

(3) 94頁の〔反応式-XIX〕中の化合物(35)の構造式を下記のとおり補正する。

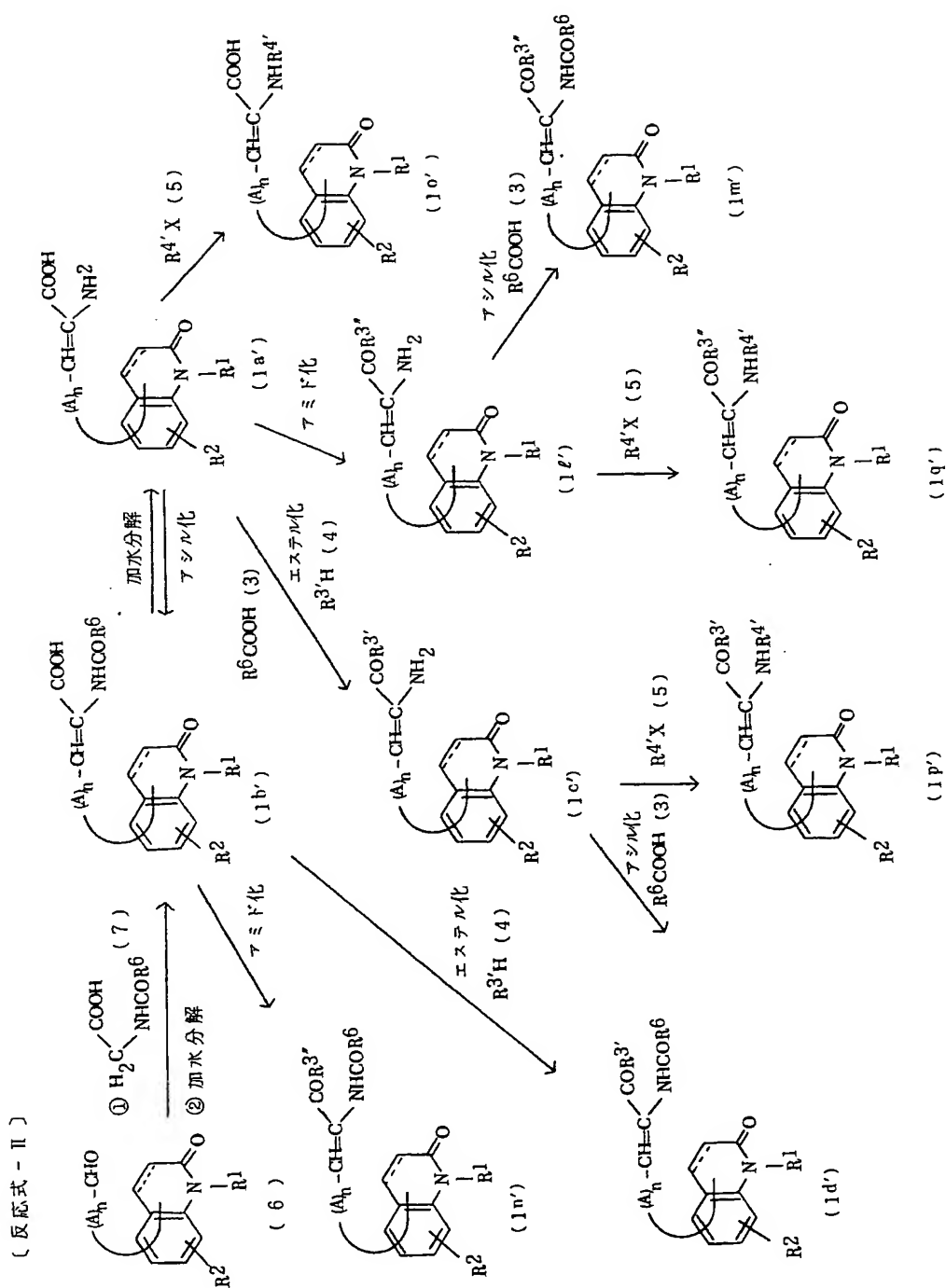


(2)

(4) 145頁の*)のNMRデータの下に下記の文言を挿入する。

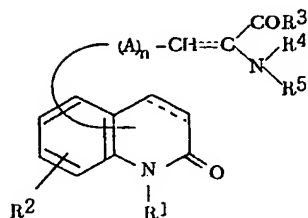
「このものの塩酸塩・1水和物は融点139~142℃(分解)(エタノールより再結晶)を示す。」

以上



補正した特許請求の範囲

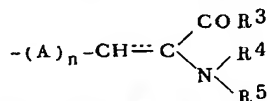
(1)一般式



〔式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基またはフェニル低級アルキル基； R^2 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、非置換またはハロゲン置換ベンゾイルオキシ基、低級アルキル基または低級アルコキシ基； R^3 は水酸基、アミノ基、シクロアルキル低級アルキルアミノ基（該シクロアルキル環はカルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基で置換していてもよい）、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、ベンゾイル低級アルコキシ基または低級アルカノイルオキシ低級アルコキシ基； R^4 は水素原子、置換基とし

(1)

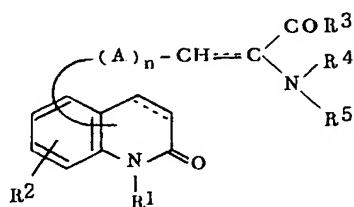
有することのあるフェニルスルホニル基； A は低級アルキレン基； n は 0 または 1 を示し、置換基の式



一重結合または二重結合であることを意味し、かつこの置換基の置換位置はカルボスチリル骨核の 3, 4, 5, 6, 7 または 8 位のいずれかである。またカルボスチリル骨核の 3 位と 4 位間の結合は一重結合または二重結合を示す〕

で示されるカルボスチリル誘導体およびその塩。

(2)一般式



〔式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基またはフェニル低級アルキル基； R^2 は水素原子、ハロゲン原子、

(3)

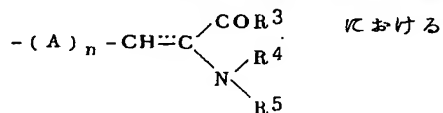
て低級アルキル基またはハロゲン原子を有することのあるフェニルスルホニル基、低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基または基-COR⁶（ R^6 は置換基としてアミノ基またはフェニル低級アルコキシカルボニルアミノ基を有することのある低級アルキル基、置換基としてアミノ低級アルキル基またはフェニル低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基を有することのあるシクロアルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、水酸基およびアミノ基から選ばれる基の 1～3 個を有することのあるフェニル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、または窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 1 または 2 個有する 5 員または 6 員の不飽和複素環基で該複素環は低級アルキル基で置換されていてもよい）； R^5 は水素原子または置換基として低級アルキル基またはハロゲン原子を

(2)

水酸基、非置換またはハロゲン置換ベンゾイルオキシ基、低級アルキル基または低級アルコキシ基； R^3 は水酸基、アミノ基、シクロアルキル低級アルキルアミノ基（該シクロアルキル環はカルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基で置換していてもよい）、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、ベンゾイル低級アルコキシ基または低級アルカノイルオキシ低級アルコキシ基； R^4 は水素原子、置換基として低級アルキル基またはハロゲン原子を有することのあるフェニルスルホニル基、低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基または基-COR⁶（ R^6 は置換基としてアミノ基またはフェニル低級アルコキシカルボニルアミノ基を有することのある低級アルキル基、置換基としてアミノ低級アルキル基またはフェニル低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基を有することのあるシクロアルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコ

(4)

キシ基、ニトロ基、水酸基およびアミノ基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、または窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1または2個有する5員または6員の不飽和複素環基で該複素環は低級アルキル基で置換されていてもよい)； R^5 は水素原子または置換基として低級アルキル基またはハロゲン原子を有することのあるフェニルスルホニル基；A は低級アルキレン基；n は0または1を示し、置換基の式



点線は一重結合または二重結合であることを意味し、かつこの置換基の置換位置はカルボスチリル骨核の3, 4, 5, 6, 7または8位のいずれかである。またカルボスチリル骨核の3位と4位間の結合は一重結合または二重結合を示す)で示されるカルボスチリル誘導体およびその塩を

活性成分として含有することを特徴とする抗潰瘍剤。

(5)

(6)